

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Maja Aralica

**KOLELITIJA U DJECE:
POSTAJE LI KOLECISTEKTOMIJA SVE ČEŠĆI
OPERACIJSKI ZAHVAT U DJEČJOJ DOBI?**

Diplomski rad

Akadska godina:

2017./2018.

Mentor:

doc. dr. sc. Zenon Pogorelić, dr. med.

Split, lipanj 2018.

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Maja Aralica

**KOLELITIJA U DJECE:
POSTAJE LI KOLECISTEKTOMIJA SVE ČEŠĆI
OPERACIJSKI ZAHVAT U DJEČJOJ DOBI?**

Diplomski rad

Akadska godina:

2017./2018.

Mentor:

doc. dr. sc. Zenon Pogorelić, dr. med.

Split, lipanj 2018.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Žučni sustav	2
1.1.1. Embriologija žučnoga sustava	2
1.1.2. Anatomija žučnoga sustava	3
1.1.2.1. Anatomija izvodnih žučnih vodova	3
1.1.2.2. Anatomija žučnoga mjehura	6
1.1.3. Histologija žučnoga sustava	9
1.1.4. Fiziologija žučnoga sustava	9
1.2. Bolesti žučnoga sustava	12
1.2.1. Najčešća simptomatologija bolesti žučnoga sustava	12
1.2.1.1. Abdominalni bol	12
1.2.1.2. Žutica	13
1.2.1.3. Povišena tjelesna temperatura	13
1.2.2. Dijagnostičke pretrage žučnoga sustava	14
1.2.2.1. Laboratorijske pretrage	14
1.2.2.2. Nativna rendgenska snimka trbuha	14
1.2.2.3. Ultrazvuk trbuha	15
1.2.2.4. Scintigrafija	16
1.2.2.5. CT i MR	17
1.2.2.6. Invazivne pretrage	18
1.2.2.7. Intraoperativna kolangiografija	19
1.2.3. Kolelitijaza	20
1.2.3.1. Etiopatogeneza	20
1.2.3.2. Akutni kolecistitis	22
1.2.3.3. Kronični kolecistitis	23
1.2.3.4. Koledokolitijaza	24
1.2.3.5. Akutni kolangitis	25
1.2.3.6. Bilijarni pankreatitis	25
1.2.3.7. Bilijarni ileus	25
1.2.3.8. Mirizzijev sindrom	26

1.2.3.9. Diferencijalna dijagnoza	26
1.2.3.9.1. Bilijarna diskinezija	26
1.2.3.9.2. Disfunkcija Oddijeva sfinktera	26
1.2.4. Kolecistektomija	27
1.2.4.1. Laparoskopska kolecistektomija	27
1.2.4.2. Otvorena kolecistektomija	28
1.2.4.3. Komplikacije	28
1.2.4.3.1. Ozljeda glavnoga žučovoda	29
1.2.4.3.2. Ostale komplikacije	30
1.2.5. Posebnosti žučnih kamenaca u djece	30
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	32
3. ISPITANICI I METODE	34
3.1. Ispitanici	35
3.2. Mjesto istraživanja	35
3.3. Organizacija istraživanja	35
3.4. Opis istraživanja	35
3.5. Metode prikupljanja i obrade podataka	36
3.5.1. Statistička obrada podataka	36
3.5.2. Primarne mjere ishoda	36
3.5.3. Sekundarne mjere ishoda	36
4. REZULTATI	38
5. RASPRAVA	47
6. ZAKLJUČCI	53
7. POPIS CITIRANE LITERATURE	55
8. SAŽETAK	59
9. SUMMARY	61
10. ŽIVOTOPIS	63

Hvala svim liječnicima i kolegama studentima koji su u proteklih šest godina podijelili sa mnom svoja medicinska i životna iskustva te mi pomogli u prvim nesigurnim akademskim koracima. Osobito hvala svima onima koji su u to unijeli i entuzijazam te poticaj za ljubav prema medicini. Hvala također i onima koji to nisu napravili te su me naučili da se za ono što volimo moramo boriti i sami.

Od srca zahvaljujem mentoru doc. dr. sc. Zenonu Pogoreliću na susretljivosti i stručnoj pomoći pri izradi diplomskoga rada, kao i gospođi Nadi Jukić s Klinike za dječju kirurgiju i gospodinu Goranu iz arhiva, bez kojih bismo i ja i traženi podaci bili potpuno izgubljeni.

Hvala Tinu Vidoviću na nebrojenim prelistanim knjigama protokola i na mojih tridesetak kralježaka spašenih od spuštanja i podizanja teških kutija s polica. Hvala i za višegodišnje filozofsko-medicinske rasprave i ljubav koja ih je pratila.

Zahvaljujem i Gabrijeli Đivić za beskrajne sate zajedničkoga učenja, uz još toliko sati jadikovanja i utjehe u čokoladi, bez koje ništa od ovoga ne bi bilo moguće.

Najveća hvala mojim roditeljima Marku i Slavici Aralici za potporu i strpljenje tijekom svih godina studiranja, kao i prije, kao i poslije, uvijek.

1. UVOD

1.1. ŽUČNI SUSTAV

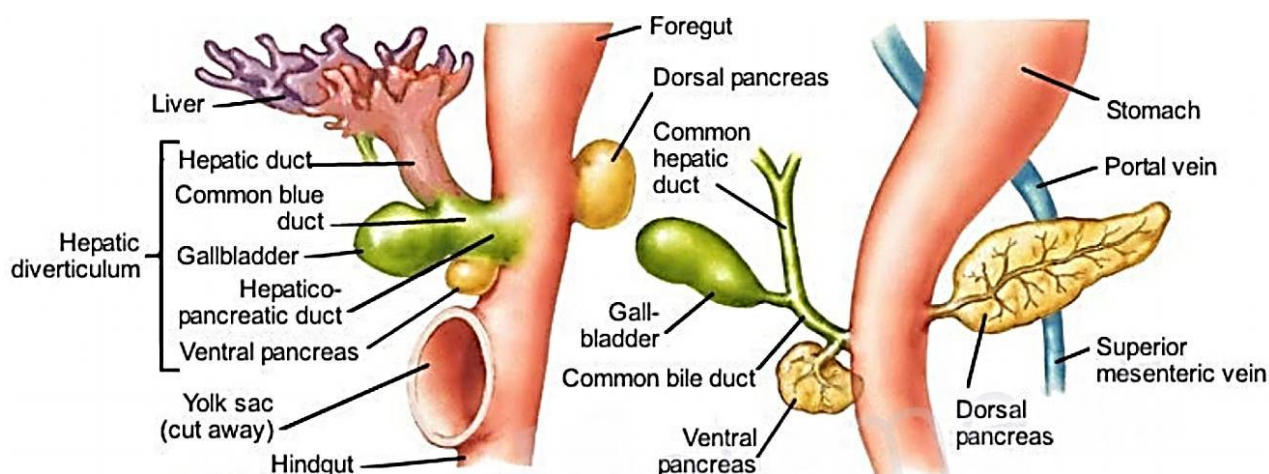
Žučni sustav (*tractus biliaris*) sastoji se od žučnih vodova (*ducti biliares*) i žučnoga mjehura (*vesica biliaris s. fellea*). Anatomski i funkcionalno usko je povezan s jetrom.

1.1.1. Embriologija žučnoga sustava

Anatomske su varijacije žučnoga sustava česte i javljaju se u čak 30% ljudi.¹ Njihov nastanak uvjetovan je embrionalnim razvojem jetre i žučnoga sustava.

Sredinom trećega tjedna unutarmaterničnoga razvoja iz endodermalnoga epitela na distalnome kraju prednjega crijeva nastaje jetreni divertikul (jetreni pupoljak), koji predstavlja osnovu jetre.² Stanice divertikula brzo proliferiraju te u obliku epitelnih tračaka urastaju u poprečnu pregradu (*septum transversum*), mezodermalnu ploču između perikardijalne šupljine i drška žumanjčane vreće. Pritom se spoj između jetrenoga divertikula i prednjega crijeva (budućega dvanaesnika) sužava te nastaje glavni žučovod (*ductus choledochus*).² Na njegovoj prednjoj strani izrasta mali izdanak (Slika 1), koji predstavlja osnovu za žučni mjehur (*vesica biliaris s. fellea*) i vod žučnoga mjehura (*ductus cysticus*).²

Tijekom daljnjega razvoja epitelni tračci jetrenoga divertikula urastaju među ogranke žumanjčanih i pupčanih vena, od kojih nastaju sinusoidne kapilare, a sami se tračci diferenciraju u jetrene stanice (hepatocite) i epitel žučnih kanalića.²

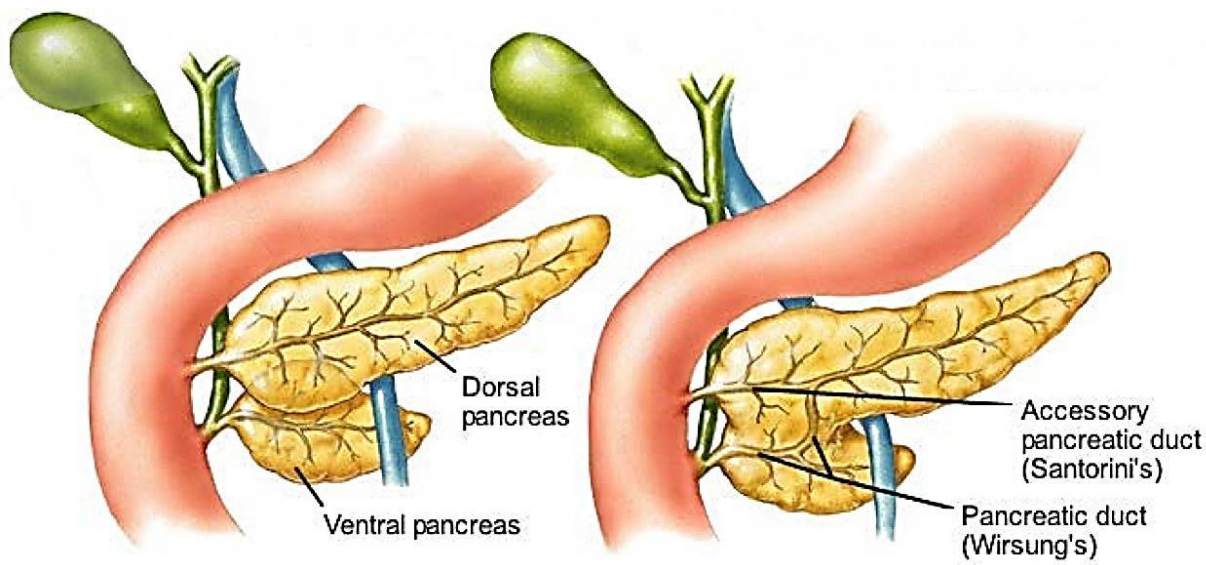


Slika 1. Nastanak žučnoga sustava na spoju jetrenoga divertikula i prednjega crijeva.

Preuzeto iz Cochard LR. *Netter's Atlas of Human Embryology*. 1. izdanje. Philadelphia: Saunders; 2002.

U 12. tjednu embrionalnoga razvoja hepatociti počinju proizvoditi žuč.² Budući da su se u međuvremenu vod žučnoga mjehura (*ductus cysticus*) i zajednički jetreni vod (*ductus hepaticus communis*) spojili u glavni žučovod (*ductus choledochus*), žuč utječe u crijevo te mekonij poprima tamnozelenu boju.²

Zbog promjene položaja dvanaesnika ušće glavnoga žučovoda postupno se pomiče s njegove prednje strane na stražnju, zbog čega žučovod prolazi iza dvanaesnika (Slika 2).²



Slika 2. Rotacija dvanaesnika i promjena položaja ušća glavnoga žučovoda. Preuzeto iz Cochard LR. Netter's Atlas of Human Embryology. 1. izdanje. Philadelphia: Saunders; 2002.

1.1.2. Anatomija žučnoga sustava

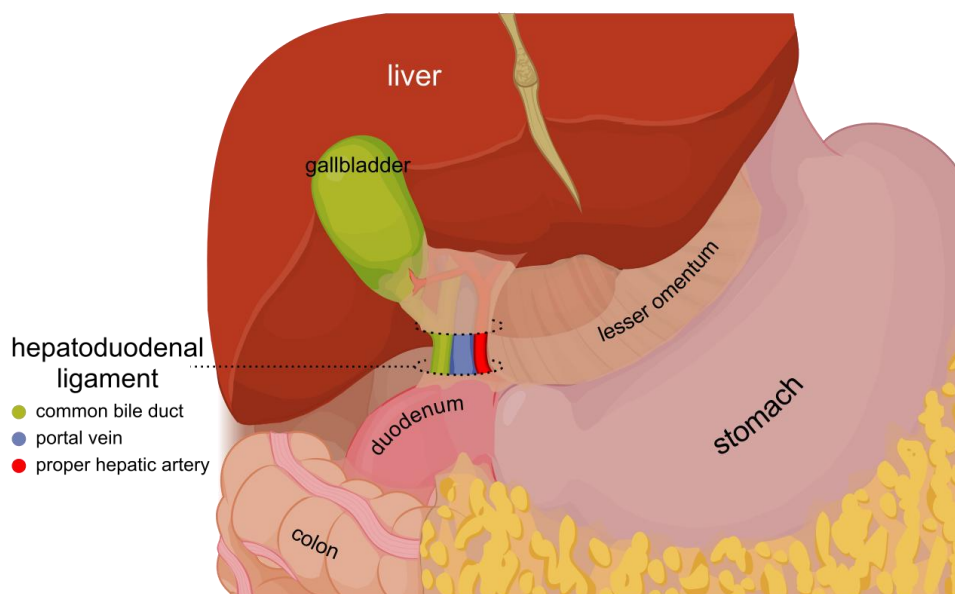
1.1.2.1. Anatomija izvodnih žučnih vodova

Hepatociti izlučuju žuč u prostore između svojih stijenki. Ti se prostori stapaju u kanaliće (*ducti biliferi interlobulares*) koji se nalaze između jetrenih režnjića. Oni se dalje međusobno spajaju, postaju deblji i širi, te na kraju završavaju kao dva velika jetrena voda (*ductus hepaticus dexter et sinister*) u porti hepatis, koji se ispred bifurkacije *venae portae hepatis* spajaju u zajednički jetreni vod (*ductus hepaticus communis*).³

Jetreni vodovi leže iznad odgovarajućih vena, a one se nalaze iznad arterija.¹ *Ductus hepaticus sinister* drenira II. III. i IV. segment jetre, uz čiji donji rub prolazi, te ima duži

ekstrahepatični segment od desnoga voda.¹ *Ductus hepaticus dexter* nastaje spajanjem dvaju sektorskih vodova, prednjega, koji drenira V. i VIII. segment, te stražnjega, koji drenira VI. i VII.¹ *Lobus caudatus* se drenira putem manjih vodova koji ulaze i u lijevi i u desni sustav.¹

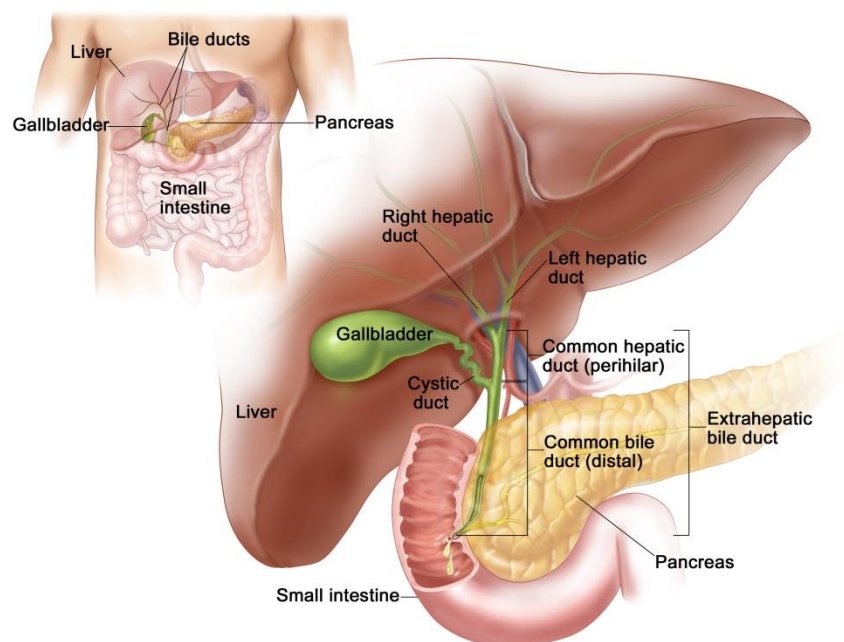
Zajednički jetreni vod (*ductus hepaticus communis*) pruža se prema natrag i ulijevo, a dug je od dva do četiri centimetra.³ Nalazi se između listova hepatoduodenalne sveze (*ligamentum hepatoduodenale*), na početku svoga silaznog tijeka ispred i desno od *arteriae hepaticae propriae* i *venae portae hepatis*.³ S desne mu se strane pridružuje vod žučnoga mjehura (*ductus cysticus*), čime nastaje glavni žučovod (*ductus choledochus s. biliaris*).⁴



Slika 3. Portalna trijada. Preuzeto s https://en.wikipedia.org/wiki/Hepatoduodenal_ligament.

Glavni žučovod dug je 5-17 cm, a širok 3-8 mm.³ Početni dio (supraduodenalni segment) nalazi se u slobodnome rubu hepatoduodenalne sveze, kao krajnji desni i prednji dio tzv. portalne trijade (Slika 3), zajedno s portalnom venom (*vena portae hepatis*) i vlastitom jetrenom arterijom (*arteria hepatica propria*), ogrankom zajedničke jetrene arterije (*arteria hepatica communis*).³ U tome proksimalnome dijelu glavni žučovod arterijskom krvi opskrbljuje *arteria cystica*, ogranak *arteriae hepaticae propriae*.⁴

Ductus choledochus zatim prolazi iza gornjega dijela dvanaesnika (retroduodenalni segment), pri čemu se iza njega nalazi *vena cava inferior*, a lijevo od njega još uvijek *vena portae hepatis* i *arteria hepatica propria* (Slika 4). Opskrbljuje ga *arteria hepatica dextra*, ogranak *arteriae hepaticae communis*.⁴



Slika 4. Anatomski odnos žučnih vodova i okolnih struktura. Preuzeto s <http://monardo.info>.

U daljnjemu je toku (intrapankreatični segment) glavni žučovod smješten između glave gušterače s prednje strane i *venae cavae inferior* sa stražnje strane, gdje mu arterijsku krv sada donosi i *arteria pancreaticoduodenalis posterior superior*, ogranak *arteriae gastroduodenalis*.⁴ Mali ogranci podrijetlom iz različitih arterija spajaju se te tvore dvije nove krvne žile koje teku uz medijalnu i lateralnu stranu žučovoda. Budući da nema jednu specifičnu žilu koja ga hrani, glavni žučovod je podložan ishemijskoj ozljedi.³

Zadnjim dijelom (intramuralni segment) *ductus choledochus* prolazi kroz stijenku silaznoga dijela dvanaesika (*pars descendens duodeni*), te se zajedno s gušteračnim izvodnim kanalom (*ductus pancreaticus*) izliva na Vaterovoj kvržici (*papilla duodeni major*), na udaljenosti od osam do deset centimetara od pilorusa.⁴ Mjesto stapanja glavnoga žučovoda i gušteračnoga izvodnog kanala vrlo je varijabilno: može se nalaziti prije ulaska u stijenku dvanaesnika, u samoj stijenci, ili čak mogu postojati zasebna ušća.⁴

Završni dio zajedničkoga izvodnog kanala (*ampulla hepatopancreatica*) obično je proširen, dok je distalni kraj ampule najuži dio žučnoga puta, zbog čega je to mjesto gdje se najčešće zaglavi žučni kamenac.⁴ Na kraju žučnoga puta nalazi se snop kružnih mišićnih vlakana (*musculus sphincter ampullae hepatopancreaticae s. sphincter Oddii*), koji, kada je zatvoren, onemogućava prolazak žuči u dvanaesnik, pa se ona vraća natrag i kroz vod žučnoga mjehura ulazi u žučnjak, gdje se pohranjuje.³

1.1.2.2. Anatomija žučnoga mjehura

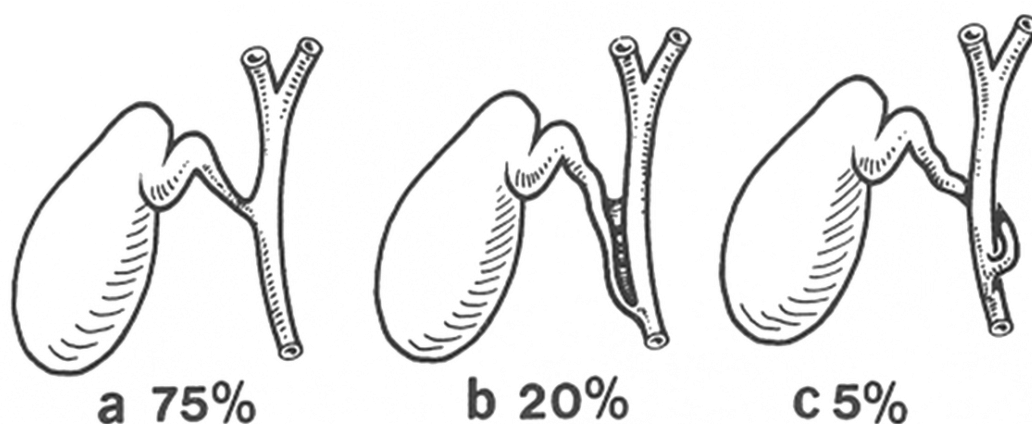
Žučni mjehur ili žučnjak (*vesica biliaris s. fellea*) kruškoliki je organ duljine od sedam do deset centimetara, širine oko četiri centimetra i zapremnine od 30 do 60 mililitara.³ Nalazi se u udubini na visceralnoj površini jetre (*fossa vesicae biliaris s. felleae*), na razmeđu lijevoga i desnoga jetrenog režnja.⁴ Može biti potpuno okružen jetrenim parenhimom (tzv. intrahepatični žučnjak), a može samo visjeti na mezenteriju, u potpunosti obložen peritonejem, što ga čini sklonim volvulusu.¹ Na području *fossae* umjesto Glissonove čahure postoji rahlo vezivno tkivo, što omogućava direktnu vensku i limfnu drenažu prema jetri, a to otvara mogućnost za širenje upale i karcinoma iz žučnjaka u jetru.¹ Osim toga, mali akcesorni žučni vodovi (*ducti cholecystohepatici Luschkae*) mogu drenirati žuč izravno iz jetre u žučnjak.³ Površina žučnoga mjehura koja nije u dodiru s jetrom prekrivena je visceralnim peritonejem.⁴

Prednji donji dio (*fundus*) žučnjaka seže do ruba jetre, ponekad i preko njega. To se mjesto projicira na prednju trbušnu stijenku na sjecištu lateralnoga ruba ravnoga trbušnog mišića (*musculus rectus abdominis*) i rebrenoga luka.⁵ U sredini žučnoga mjehura nalazi se tijelo (*corpus*), koje se prema natrag i gore sužava u *infundibulum*, na čijoj se lateralnoj strani u inferoposteriornome smjeru izbočuje Hartmannova vreća (koja je, zbog staze žuči, često sijelo kamenaca, koji mogu pritiskati podležeci desni ili zajednički jetreni vod), te se nastavlja u vrat (*collum*) oblika slova S, koji služi kao vodič prema Winslowljevom otvoru (*foramen epiploicum*) omentalne vreće (*bursa omentalis*), budući da se on nalazi odmah iznad.⁴ Dio žučnjaka u dodiru je s dvanaesnikom i poprečnim kolonom te, prilikom upale, između tih organa mogu nastati priraslice i fistule.³

Anomalije žučnoga mjehura su rijetke, za razliku od promjena ekstrahepatičnih žučnih vodova.³ Jedna od njih je potpuni dvostruki žučni mjehur, svaki s pripadajućim vodom, koji se javlja u 1:4000 rođene djece.³ Češće su djelomične duplikacije s različitim stupnjem septiranosti i zajedničkim vodom. Agenezija žučnjaka je iznimno rijetka te je, ako se žučnjak ne vidi na donjoj plohi jetre, uvijek potrebno prvo isključiti intrahepatični smještaj.³

Vod žučnoga mjehura (*ductus cysticus*) dug je od jedan do pet centimetara.³ Započinje na vratu žučnoga mjehura, ide prema dolje, lijevo i natrag između dvaju listova hepatoduodenalne sveze (*ligamentum hepatoduodenale*), ispred i desno od *venae portae hepatis*, te se spaja sa zajedničkim jetrenim vodom (*ductus hepaticus communis*), čime nastaje glavni žučovod (*ductus choledochus s. biliaris*).⁴

Anatomske varijacije toga utoka su česte (Slika 5).¹ U jednoj od tri najčešće mogućnosti *ductus cysticus* iskosa i sa strane prilazi zajedničkom jetrenom vodu te se ulije u njega čim se susretnu.⁴ Druga varijacija podrazumijeva da *ductus cysticus* neko vrijeme teče priljubljen uz *ductus hepaticus communis* prije nego se u njega ulije, a treća je da dolazi s jedne strane, križa *ductus hepaticus communis*, udalji se od njega, zavije natrag i konačno se ulije u njega na suprotnoj strani od one s koje je došao.⁴ Postoji i varijacija u kojoj se *ductus cysticus* uopće ne ulijeva u *ductus hepaticus communis*, već u *ductus hepaticus dexter*, a česti su i akcesorni jetreni žučovodi te se u nekim slučajevima *ductus cysticus* ulijeva u jednoga od njih.¹



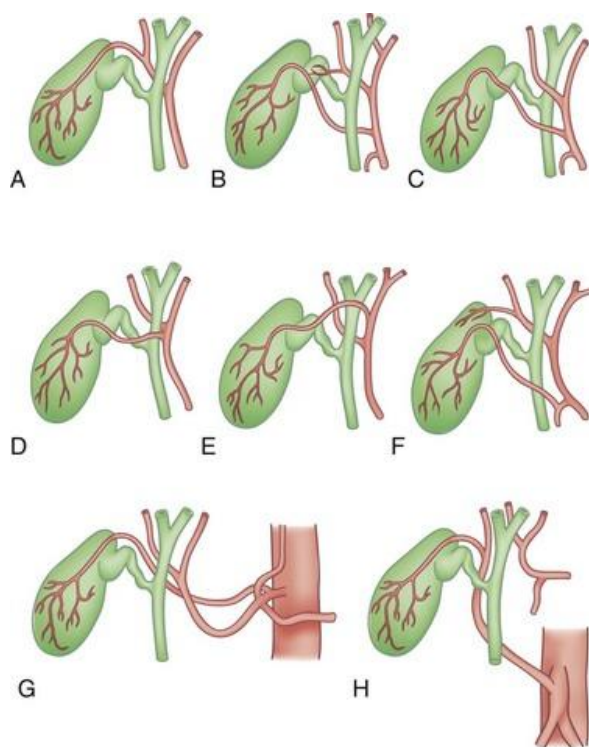
Slika 5. Tri najčešće varijacije utoka voda žučnoga mjehura u žučno stablo. Preuzeto s <https://www.intechopen.com/books/hepatic-surgery/essential-functional-hepatic-and-biliary-anatomy-for-the-surgeon>.

Na unutrašnjoj površini voda žučnoga mjehura nalazi se četiri do deset kružnih sluzničkih nabora (*plica spiralis s. valvula Heisteri*), koji ga održavaju stalno otvorenim, što omogućava dvosmjerni protok žuči: prema glavnome žučovodu kada je Oddijev sfinkter otvoren, a prema žučnome mjehuru kada je zatvoren.³

Žučni mjehur i njegov vod arterijskom krvi opskrbljuje *arteria cystica*, koja prolazi iza zajedničkoga jetrenog voda i teče iznad voda žučnoga mjehura, a u 75% se slučajeva odvaja od *arteriae hepaticae dextrae* (ogranka *arteriae hepaticae propriae*, koja polazi od *arteriae hepaticae communis*) unutar tzv. Calotova trokuta, omeđenoga cističnim vodom s lateralne, zajedničkim jetrenim vodom s medijalne i rubom jetre s gornje strane.³

Međutim, varijacije polaska cistične arterije su česte (Slika 6), te se ona može odvajati od *arteriae hepaticae sinistrae*, izravno od *arteriae hepaticae propriae* ili *communis*, *arteriae gastroduodenalis* ili čak *arteriae mesentericae superioris*.¹ Rano u svome tijeku arterija se razdvaja na površinsku granu, koja teče po peritonealnoj površini žučnjaka, i duboku granu, koja prolazi između žučnjaka i jetre.⁴

Vensku krv odnosi *vena cystica*, koja se ulijeva neposredno u portalnu venu ili u njezinu desnu granu, ali žučnjak se drenira i putem gastričnih, duodenalnih i pankreatičnih vena, koje se dijelom ulijevaju neposredno u jetru, a dijelom preko portalne vene.⁴



Slika 6. Varijacije polaska cistične arterije. Preuzeto s <https://thoracickey.com/the-liver/>.

Limfa iz žučnjaka i njegova voda ide u jetrene limfne čvorove, često preko Calotova limfnog čvora (*nodus lymphoideus cysticus*), koji se, zbog blizine položaja, može koristiti za intraoperacijsku identifikaciju *arteriae cysticae* unutar Calotova trokuta, a može biti uvećan u slučaju postojanja upale ili novotvorine.¹

Parasimpatičku inervaciju žučnjaku donose vlakna X. kranijalnog živca (*nervus vagus*), a simpatičku *plexus coeliacus*, no ti živci nemaju veliko kliničko značenje i njihovo žrtvovanje ne ostavlja veće posljedice.³ Osjetnu inervaciju pruža *nervus phrenicus dexter*.

1.1.3. Histologija žučnoga sustava

Žučni odvodni kanali obloženi su sluznicom građenom od jednoslojnoga cilindričnog epitela i tanke lamine proprije, koju okružuje slabo razvijen sloj glatkoga mišićja.⁶ On postaje deblji u blizini dvanaesnika, gdje tvori Oddijev sfinkter.

Stijenka žučnoga mjehura sastoji se od nabrane sluznice, koju čini jednoslojni cilindrični epitel i lamina proprija, sloja glatkog mišićja s perimuskularnim vezivnim tkivom te seroze.⁶ Epitelne stanice izlučuju malu količinu sluzi koja se nalazi u žuči: najveći dio proizvode tubuloacinusne mukozne žlijezde u blizini odvodnoga kanala.⁶

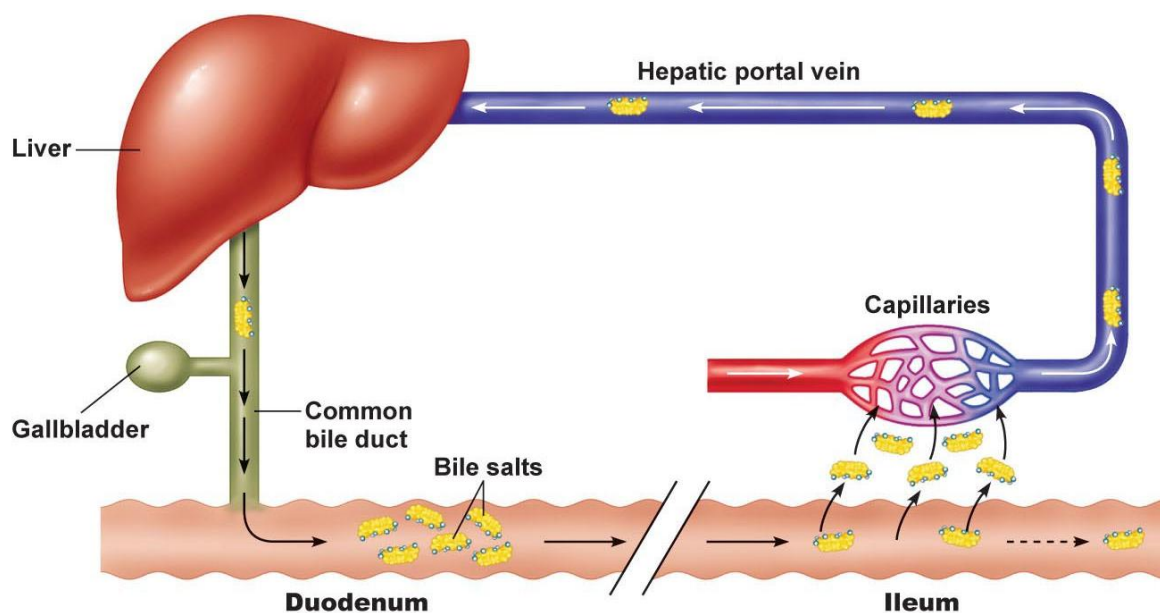
1.1.4. Fiziologija žučnoga sustava

Hepatociti neprekidno izlučuju žuč koja sadržava mnoštvo organskih sastojaka, poput žučnih soli, lecitina i bilirubina te kolesterola, fosfolipida i slobodnih masnih kiselina. Navedeni lipidi štite hepatocite i epitel žučnih kanala od toksičnoga učinka žuči.¹

Žučne soli nastaju iz kolesterola, koji se pribavlja iz hrane ili jetrenoga metabolizma masti.⁷ Najprije nastaje približno jednaka količina kolne i kenodeoksikolne kiseline, a zatim se one spajaju s glicinom i taurinom stvarajući konjugate. Soli tih kiselina, uglavnom natrijeve, potom se luče u žuč, gdje djeluju detergentski na masne čestice u hrani te, smanjujući njihovu površinsku napetost, omogućuju da ih peristaltika razbije na male kapljice na čiju površinu mogu djelovati lipaze iz gušteračnoga soka.⁷ Također, zahvaljujući svojoj električnoj nabijenosti, žučne soli pomažu apsorpciju raznih oblika lipida tako što s njima stvaraju micelle, komplekse koji su dijelom topljivi u himusu. Pri nedostatku žučnih soli, iz crijeva se stolicom gubi i do 40% lipida uzetih hranom.⁷

Otprilike 94% žučnih soli reapsorbira se u krv tankoga crijeva (Slika 7), približno polovica difuzijom u početnim dijelovima crijeva, a ostatak aktivnim prijenosom u distalnome ileumu.⁷ Žučne soli zatim ulaze u portalnu krv vezane za albumin i vraćaju se u jetru, gdje ih jetrene stanice apsorbiraju da bi ih ponovno mogle izlučiti u žuč.¹ Kada bi previše žučnih soli doseglo kolon, njihova bi detergentska aktivnost uzrokovala upalu i proljev, što se ponekad dogodi poslije kolecistektomije, kada se ubrza enterohepatično kruženje žuči.¹ Žučne soli u prosjeku naprave 17 krugova prije nego što se izluče stolicom.⁷ One male količine koje se izgube nadomještaju se novima, koje neprestano stvaraju jetrene stanice. Što je veća količina žučnih soli u enterohepatičnome kruženju, veća je i količina izlučene žuči, što znači da

uzimanje viška žučnih soli može potaknuti lučenje žuči.⁷ Kada se napravi fistula kojom se žučne soli gube, jetra može do deseterostruko povećati njihovo stvaranje.⁷



Slika 7. Enterohepatično kruženje žučnih soli. Preuzeto s <http://monardo.info>.

Bilirubin je pigment koji nastaje razgradnjom hemoglobina i mioglobina. Da bi se mogao izlučiti putem žuči, mora se prvo konjugirati s glukuronskom kiselinom u endoplazmatskome retikulu hepatocita.¹ Bilirubin daje boju žuči, a i stolici, nakon što ga bakterijski enzimi u crijevima prerade u urobilinogen.

Na putu kroz žučne kanaliće početnoj se žuči, na poticaj sekretinom, a manjim dijelom i vagusom, dodaje otopina natrijevih i hidrogenkarbonatnih iona koju luče epitelne stanice koje oblažu kanaliće, što dodatnim navlačenjem vode može udvostručiti ukupnu količinu žuči, koja sada ima osmolalnost približno jednaku onoj plazme.^{1,7} Bez kationa se ne bi mogla privući voda jer se žučne soli organiziraju u micele koje nemaju osmotsku aktivnost.¹ Također, ti ioni, zajedno s hidrogenkarbonatnim ionima iz gušteračnog soka, neutraliziraju želućanu kiselinu koja pristiže u dvanaesnik.⁷

Unatoč obujmu od samo 30 do 60 mL, u žučnome se mjehuru može pohraniti žuč koja se izlučila tijekom 12 sati (obično oko 450 mL) jer sluznica žučnoga mjehura neprestano apsorbira vodu i elektrolite.⁷ Glavninu te apsorpcije uzrokuje aktivni prijenos natrija kroz epitel, što potiče sekundarnu apsorpciju klorovih iona, vode i većine drugih topljivih sastojaka.⁷ Time se, međutim, ugušćuju ostali zastojeći žuči, uključujući žučne soli, kolesterol,

lecitin i bilirubin, i to uobičajeno petersruko, no maksimalno se žuč može koncentrirati čak dvadeset puta.⁷ Zahvaljujući razmjernome povećanju koncentracije žučnih soli i lecitina, kolesterol ostaje topljiv i u zgusnutijoj žuči (Slika 8).⁷ No u uvjetima upale epitela može doći do pojačane apsorpcije vode i žučnih soli, što potiče taloženje kolesterola i nastanak kamenaca.⁷ Količinu kolesterola u žuči djelomice određuje i količina masti koju čovjek uzima hranom pa, u slučaju dugogodišnjega pojačanog unosa, može se također razviti sklonost stvaranju kamenaca.⁷ Povećanje količine kalcijevih iona u žuči destabilizira vezikule kolesterola i može potaknuti kristalizaciju, kao i glikoproteini koje luče vrat i vod žučnjaka da bi štitili žučni mjehur od detergentske aktivnosti žuči.¹



Slika 8. Smallov trokut. Utjecaj koncentracije kolesterola, žučnih soli i lecitina na održavanje žuči u tekućem stanju. Preuzeto s <https://www.halstedurgery.org>.

Žučni se mjehur prazni kontrakcijom stijenke na poticaj kolekistokininom, koji se izlučuje iz sluznice dvanaesnika zbog dodira s masnom hranom.¹ U isto se vrijeme opušta i Oddijev sfinkter. Kada su prisutne primjerene količine masti, cijeli se žučnjak isprazni za otprilike sat vremena.⁷ Kontrakcije može potaknuti i podražaj vagusa, a sprječavaju ih vazoaktivni intestinalni polipeptid (VIP) i somatostatin.³

U stanju gladovanja žučnjak se puni zbog porasta tlaka u glavnome žučovodu, ali Oddijev sfinkter se i tada ciklički opušta, zbog čega se žučnjak prazni, ali za samo 15-20%.³ Na taj se način izbjegava potpuna staza žuči, a time i smanjuje mogućnost nastanka kamenaca. Ekstrahepatični žučni vodovi sadrže vrlo malo glatkih mišića u stijenci te se može reći da aktivno ne pridonose protoku žuči iz jetre u dvanaesnik.³

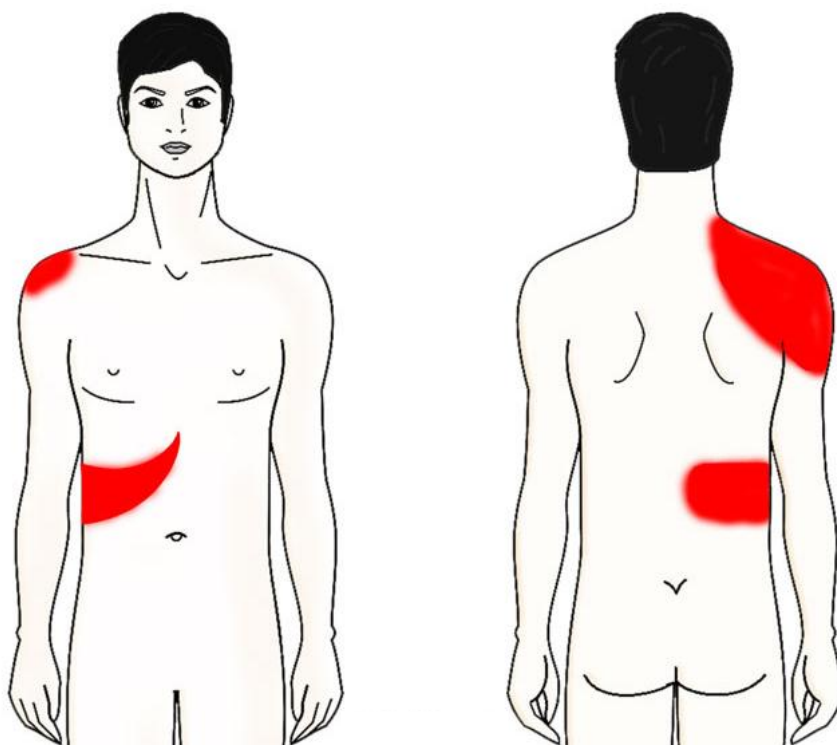
1.2. BOLESTI ŽUČNOGA SUSTAVA

1.2.1. NAJČEŠĆA SIMPTOMATOLOGIJA BOLESTI ŽUČNOGA SUSTAVA

1.2.1.1. Abdominalni bol

Abdominalni bol najčešći je simptom bolesti žučnoga sustava.³

Pri akutnoj opstrukciji žučnjaka kamencem dolazi do napadaja visceralnoga bola koji se naziva kolika. Taj naziv, međutim, nije u potpunosti točan jer bol nije grčevita karaktera, već je stalan i postupno se pojačava u intenzitetu.³ Povećava se i učestalost napadaja. Uzrok bola su kontrakcije žučnoga mjehura koji se bori protiv intraluminalne opstrukcije.¹ Bol se često očituje poslije masnoga obroka, kada se kontrakcije pojačavaju zbog djelovanja kolecistokinina, no može se javiti i uz druge vrste hrane, pa i spontano.³ Javlja se u epigastriju i gornjemu desnom kvadrantu trbuha, ali može sijevati i u leđa, interskapularnu regiju ili desno rame (Slika 9).³ Mnogi bolesnici opisuju osjećaj stezanja poput pojasa u gornjemu dijelu trbuha, a bol je često povezan i s mučninom i povraćanjem.³



Slika 9. Područje javljanja boli u bilijarnoj kolici. Preuzeto s <http://www.ehealthstar.com>.

U slučaju akutnoga kolecistitisa bol se pojačava na dodir, što je rezultat pratećega podražaja parijetalnoga peritoneja.³ Često je povezan sa sustavnim simptomima kao što su vrućica i leukocitoza.³ Može biti pozitivan i Murphyjev znak: nagli prekid udisaja prilikom palpacije pod desnim rebrenim lukom.¹ Ipak, treba imati na umu da ovaj znak nije sasvim specifičan te može biti pozitivan i u slučaju hepatitisa.¹

Bitno je razlikovati ova dva stanja jer je kolika povremeni funkcijski poremećaj s kojim bolesnici mogu živjeti mjesecima, pa i godinama, dok je akutni kolecistitis jaka upala koja može izazvati nepovratna oštećenja.³

1.2.1.2. Žutica

Normalna koncentracija bilirubina u serumu kreće se od 5 do 20 $\mu\text{mol/L}$.³ Kada prijeđe tu razinu, bjeloočnice vidljivo požute, dok koža mijenja boju pri koncentracijama većim od 60 $\mu\text{mol/L}$.³ Takvo stanje naziva se žutica (*icterus*).

Žutica koja se javlja kao posljedica bilijarne opstrukcije uzrokovana je refluksom konjugiranoga bilirubina kroz bazalnu membranu jetrenih sinusoida ili kroz oštećene žučne kanaliće.³ Takva žutica naziva se još i kirurškom žuticom, a prati je i pojava tamne mokraće te svijetle (tzv. aholične) stolice zbog pomanjkanja urobilinogena, za čiji je nastanak potrebna pristunost konjugiranoga bilirubina u crijevnome lumenu.¹

Najčešći uzroci su koledokolitijaza, benigne strikture i ijetrogene lezije žučnih vodova te novotvorine (pri čemu žuticu ne prati bol!).³ Valja naglasiti da opstrukcija voda žučnoga mjehura ne može izazvati žuticu (osim u posebnim slučajevima poput Mirizzijeva sindroma) jer žuč i dalje nesmetano protječe iz jetre u dvanaesnik.¹

1.2.1.3. Povišena tjelesna temperatura

Tjelesna temperatura viša od 38°C upućuje na upalni proces.³ Staza žuči pogoduje sekundarnoj proliferaciji bakterija, što je značajka akutnoga kolecistitisa te kolangitisa, ali može nastati i nakon perkutanih ili endoskopskih zahvata na žučnim putovima.³ Vrućica se razvija vrlo brzo zahvaljujući blizini metabolički aktivnoga jetrenog parenhima koji, potaknut upalom u susjednim organima, proizvodi i otpušta citokine.¹

U stanju još uvijek lokaliziranoga akutnoga kolangitisa, u kliničkoj se slici javlja tzv. Charcotov trijas: povišena tjelesna temperatura, žutica i bol u desnome gornjem kvadrantu.³ Tek u oko polovice bolesnika izražena su sva tri simptoma, od čega je žutica najvarijabilnija.¹

Ako bakterije ili njihovi endotoksini uđu u sistemsku cirkulaciju, navedenome se pridružuju još i hipotenzija te poremećaj mentalnoga statusa, što tvori tzv. Reynoldsovu pentadu.³

1.2.2. DIJAGNOSTIČKE PRETRAGE ŽUČNOGA SUSTAVA

1.2.2.1. Laboratorijske pretrage

U bolesnika sa žučnim kolikama, ako nema patoloških promjena stijenke žučnjaka ili opstrukcije glavnoga žučovoda, rezultati laboratorijskih pretraga bit će uredni.³

Ako dođe do opstrukcije glavnoga žučovoda, postojat će hiperbilirubinemija, čije su vrijednosti sukladne trajanju i stupnju opstrukcije.³ Povišene vrijednosti alkalne fosfataze, koja nastaje u stanicama žučnih kanalića kao odgovor na povišeni intraduktalni tlak, osjetljiv su i rani znak opstrukcije žučnih putova.³

Koncentracija serumskih transaminaza može biti blago povišena u bolestima žučnoga sustava zbog oštećenja parenhima jetre uz upalom zahvaćeni žučni mjehur ili zbog oštećenja membrana hepatocita uzrokovanog prisutnošću bakterija u žuči.³

Leukocitoza uz neutrofiliju često se pronalazi u akutnome kolecistitisu ili kolangitisu, ali radi se o nespecifičnome znaku koji se javlja i u drugim upalnim i infektivnim bolestima.¹

1.2.2.2. Nativna rendgenska snimka trbuha

Nativna rendgenska snimka trbuha redoviti je dio početne obrade bolesnika koji se žali na abdominalni bol. Nažalost, rijetko je korisna u slučaju bolesti žučnoga sustava jer tek u 15% bolesnika žučni kamenci sadrže dovoljno kalcija da bi se mogli vidjeti (Slika 10).³

Ponekad se može pronaći aerobilija (zrak unutar žučnoga stabla) koja upućuje na tešku bakterijsku infekciju ili postojanje kolecistoenterične fistule (Slika 11).³ Treba imati na umu da to nije patološki nalaz ako je u bolesnika prije toga operacijski načinjena jedna od biliodigestivnih anastomoza.

Najveća vrijednost ove pretrage leži u isključenju drugih dijagnoza, poput perforacije šupljega organa, pri kojoj se na snimci može uočiti slobodni zrak ispod ošita, ili ileusa, kod kojega zastoj u protoku crijevnoga sadržaja omogućuje da se tekućina i zrak razdvoje zbog različite gustoće, što se vidi kao aerolikvidni nivoi.¹



***Slika 10.** Prikaz kamenaca u žučnome mjehuru (bijela strelica) na nativnoj rendgenskoj snimci trbuha. Preuzeto s <http://www.wikiradiography.net>.*



***Slika 11.** Aerobilija na nativnoj rendgenskoj snimci trbuha. Preuzeto s <https://radiopaedia.org/cases/pneumobilia>.*

1.2.2.3. Ultrazvuk trbuha

Ultrazvuk trbuha metoda je izbora za početnu procjenu bolesnika sa simptomima bolesti žučnoga sustava.¹

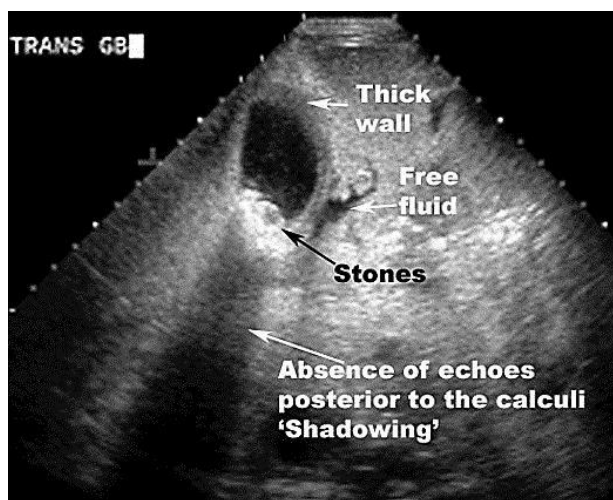
Ultrazvukom je u 95% slučajeva moguće uočiti kamence (Slika 12), koji se prikazuju kao ehogene strukture s karakterističnom sjenom, što omogućava 98-postotnu specifičnost u dijagnostici.³ Pomičnost u skladu s promjenom položaja tijela bolesnika razlikuje ih od polipa žučnoga mjehura, koji su fiksirani.¹

Žučni se mulj pri pomacima bolesnika pomiče sporije od kamenaca, a i nema jednako oštar ehogeni uzorak.¹ Ponekad uopće nije ultrazvučno vidljiv, unatoč tome što može uzrokovati žučne napadaje, akutni kolecistitis i bilijarni pankreatitis, što otežava dijagnostiku.

Moguće je ponekad pronaći i tzv. porculanski žučnjak kalcificirane stijenke, koji se prikazuje kao zakrivljena ehogena crta dužine stijenke žučnjaka, također s pratećom sjenom.¹

Akutni kolecistitis može se prepoznati prema zadebljanju stijenke žučnoga mjehura i postojanju perikolecistične tekućine.³

Pronalazak proširenoga glavnog žučovoda, uz bol i žuticu u kliničkoj slici, posredni je znak opstrukcije kamencima.¹ Glavni žučovod (*ductus choledochus*) prolazi usporedno s portalnom venom te ga je lako identificirati u slučaju kada je vidljiv. Ipak, često nije moguće postići točan prikaz ekstrahepatičnih žučnih vodova zbog artefakata koje uzrokuje plin u priležećemu crijevu te negativan nalaz nije sigurna potvrda da ne postoji koledokolitijaza.³ Proširenje intrahepatičnih žučnih vodova lako je uočljivo (Slika 13), pa takav nalaz neizravno upućuje na opstrukciju glavnoga žučovoda.³



Slika 12. Ultrazvučni prikaz kamenaca u žučnjaku i akutnoga kolecistitisa. Preuzeto s <http://www.meddean.luc.edu>.

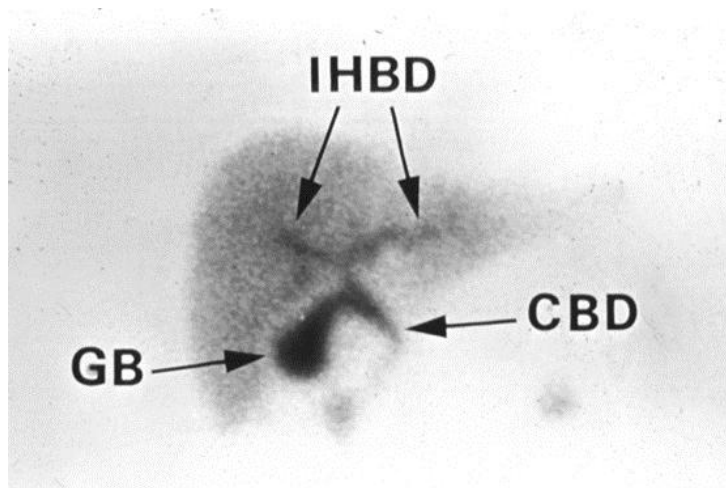


Slika 13. Ultrazvučni prikaz proširenih intrahepatičnih žučnih vodova. Preuzeto s <http://www.ultrasoundcases.info>.

1.2.2.4. Scintigrafija

Scintigrafija žučnoga sustava, poznata i kao HIDA (*hepatic iminodiacetic scan*), pretraga je za procjenu funkcije jetre i žučnoga stabla.³ Ne pruža detaljne podatke o anatomskim odnosima.¹

Za scintigrafiju se koriste derivati iminodioktene kiseline obilježeni radioaktivnim tehnecijem, koji se injiciraju intravenski, te ih jetra u roku od sat vremena izdvoji iz krvi i izluči u žuč.³ Silazak izotopa u žučne vodove i žučnjak prati se gama-kamerom (Slika 14) te, u slučaju normalnoga nalaza, signal u roku od 45 minuta stigne do dvanaesnika.³



Slika 14. Uredan nalaz scintigrafije žučnoga sustava: prikazuju se jetra, intrahepatični vodovi (IHBD), žučnjak (GB) i glavni žučovod (CBD). Preuzeto s <http://www.stitch.luc.edu>.

Ako se žučni mjehur ne ispuni kontrastom unutar dva sata od intravenske primjene izotopa, radi se o opstrukciji voda žučnoga mjehura.¹ Ova pretraga, međutim, ima veću negativnu prediktivnu vrijednost od pozitivne te se njome, u slučaju ispunjavanja žučnjaka, isključuje dijagnoza akutnoga kolecistitisa.³

Funkcija žučnjaka može se dodatno istražiti primjenom kolecistokinina tijekom snimanja, čime se, u slučaju oslabljenoga pražnjenja žučnoga mjehura u bolesnika koji ima povremene bolove bez dokazanih kamenaca, može postaviti dijagnoza bilijarne diskinezije.¹

Scintigrafija je korisna i za postoperativni pronalazak oštećenja žučnoga stabla.¹

1.2.2.5. CT i MR

Kompjutorizirana tomografija (CT) korisna je kada je potreban detaljniji anatomske prikaz, osobito u slučaju potrage za točnim mjestom opstrukcije žučnoga stabla.¹ S druge strane, nedovoljna je u dijagnostici kamenaca žučnoga sustava jer su žuč i žučni kamenci gotovo izodenzni, osim u slučaju jako kalcificiranih kamenaca, te ih je nemoguće uočiti.³

Magnetska rezonancija (MR) omogućuje još detaljniji anatomske prikaz žučnih vodova i gušterače te je vrlo korisna u planiranju složenijih kirurških zahvata, a omogućava i neinvazivnu kolangiopankreatografiju (MRCP), kojom se rekonstruira žučno stablo (Slika 15) s obzirom na specifičnu količinu vode u žuči, bez potrebe za injiciranjem kontrasta.³

1.2.2.6. Invazivne pretrage

Invazivne pretrage uključuju nekoliko oblika kolangiografije, kontrastnoga prikaza žučnih vodova. To su najtočnije i najosjetljivije metode za anatomske prikaz žučnoga stabla.³

Endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija (ERCP) metoda je izbora za utvrđivanje donje granice opstrukcije (Slika 16).³ To je u biti fluoroskopska pretraga, pri kojoj se kontrast ubrizgava kroz hepatopankreatičnu ampulu, kojoj se prilazi ezofagogastroduodenoskopom. Unatoč učestalosti komplikacija od čak 10%, ovo je nezamjenjiva pretraga zbog mogućnosti neposrednoga terapijskog djelovanja.¹



Slika 15. Uredan nalaz MRCP. Preuzeto s <https://www.healthcare.siemens.com/magnetic-resonance-imaging>.



Slika 16. ERCP: vidi se mnoštvo kamenaca u žučnjaku i njegovome vodu. Preuzeto s <http://www.paediatricgastroenterologist.co.uk/gut-investigations/ERCP-MRCP>.

Perkutana transhepatična kolangiografija (PTC) izvodi se ubadanjem igle izravno u jetru do jednoga od ogranaka žučnih vodova. Na tome se mjestu postavi kateter kojim se ubrizgava kontrastno sredstvo. Za ovu je pretragu potrebno proširiti intrahepatične žučne vodove te se koristi samo kada je ERCP tehnički neizvediv ili kada je potrebno analizirati intrahepatične vodove i odrediti gornju granicu opstrukcije, u čemu je PTC nezamjenjiv.³

Obje se pretrage mogu koristiti za dekompresiju žučnoga stabla, no ERCP-om se može obaviti i dijagnostička biopsija svake sumnjive lezije na koju se endoskopom naiđe.³

Postoji još i intravenska kolangiografija, no ona ima dva velika nedostatka. Prvo, da bi kontrast uopće dosegnuo žučno stablo, jetrena funkcija bolesnika mora biti uredna.³ Drugo i važnije, čak i kod uspješno izvedene pretrage, ne može se izbjeći toksično djelovanje kontrasta ubrizganoga izravno u krvotok.³

1.2.2.7. Intraoperativna kolangiografija

Kolangiografija se može napraviti i tijekomolecistektomije. Kateter se uvede kroz presječeni vod žučnoga mjehura ili, ako se izvodi prije sameolecistektomije (npr. zbog nesigurnosti u anatomske strukture), kroz neku drugu točku u žučnome stablu te se kroz njega ubrizga kontrast, koji se promatra fluoroskopom (Slika 17).



***Slika 17.** Intraoperativna kolangiografija: vidi se kateter postavljen u ostatak voda žučnoga mjehura, proširenje glavnoga žučovoda i defekt punjenja u njegovu distalnome dijelu.*

Preuzeto s <http://www.journalofmas.com>.

Različita su stajališta o tome treba li intraoperativnu kolangiografiju izvoditi rutinski ili samo u posebnim slučajevima. Obavlja li se pri svakojolecistektomiji, otkriva kamence u otprilike 10% bolesnika, no većina bi ih ostala asimptomatska i da nisu nikada otkriveni.¹ Dokazano je i da rutinska kolangiografija ne smanjuje značajnije učestalost ozljede žučnoga stabla, a povećava trajanje zahvata, kao i izloženost zračenju, te se često krivo interpretira.¹

Ipak, postoje neke nedvojbene indikacije za njeno provođenje: sumnja u postojanje koledokolitijaze (bol u vrijeme operacije, preoperativni nalaz proširenja glavnoga žučovoda ili patološke vrijednosti jetrenih enzima), nemogućnost izvođenja postoperativnoga ERCP-a (npr. zbog prethodno učinjenoga Roux-en-Y premoštenja želuca), potreba za razjašnjavanjem anatomije žučnoga stabla i sumnja u intraoperativnu ozljedu žučnoga stabla.¹ Proviđi li se samo u ovim slučajevima, intraoperativna se kolangiografija naziva selektivnom.

1.2.3. KOLELITIJAZA

Kolelitijaza je najčešće patološko stanje žučnoga sustava. Oko 10% europskoga stanovništva ima žučne kamence, a taj se postotak povećava na 30% u ljudi starijih od 65 godina.⁸ U Hrvatskoj ovo stanje pogađa 10-20% žena i 7-10% muškarca.³

Žučni kamenci su u 80% bolesnika asimptomatski te je u takvome slučaju vjerojatnost nastanka komplikacija 1-2% godišnje.^{3,9} Što je bolesnik duže vremena bez simptoma, veća je vjerojatnost da će tako i ostati. U preostalih, simptomatskih, broj i jačina simptoma stalno rastu te je veća opasnost od razvoja komplikacija: u oko 3% njih javit će se u roku od godinu dana.³

1.2.3.1. Etiopatogeneza

Žučne kamence dijelimo na dva osnovna tipa: kolesterolske (Slika 18) i pigmentne. Postoje još i kamenci građeni od kalcijeva karbonata te od fosfornih ili kalcijevih sapuna masnih kiselina dugih lanaca, no oni se rijetko nalaze.⁸ Kolesterolski čine 70% svih kamenaca europskoga stanovništva.³ Manje od 10% takvih kamenaca su tzv. čisti, koji su obično veliki i solitarni, a većina ih je miješana, s više od 70% kolesterola, te su takvi kamenci multipli.^{1,8}



Slika 18. Intraoperacijski nalaz: kolesterolski žučni kamenci u 13-godišnje djevojčice tjelesne mase 106 kg; BMI 32.4.

U žuči se nalaze žučne kiseline, koje su topljive u vodi i organiziraju se u agregate koji se zovu bilijarne micle, bez kojih ni lecitin ni kolesterol ne bi mogli biti topljivi u žuči.⁸ Topljivost se, dakako, ostvaruje samo kada su koncentracije navedenih sastojaka razmjerne te je preduvjet za stvaranje kolesterolskih kamenaca tzv. litogena žuč prezasićena kolesterolom.⁸ Hipolipemici mogu povećati količinu kolesterola koji se izlučuje putem žuči, dok stalni podražaj hranom i inzulinom povećava aktivnost enzima odgovornih za stvaranje kolesterola, što čini pretilost jednim od četiri glavna rizična čimbenika za nastanak žučnih kamenaca, poznatih i kao "4F": Fat (debljina), Female (ženski spol), Fertile (trudnoća), Forty (premenopauzalna dob).^{8,10} Preostala tri "F" rizični su čimbenik zahvaljujući estrogenu koji smanjuje motilitet žučnjaka i povećava količinu kolesterola izlučenoga u žuč, a u trudnoći i premenopauzalnoj dobi koncentracija estrogena je na vrhuncu. Povećana koncentracija kolesterola u žuči može biti i posljedica smanjenoga lučenja žučnih soli zbog smanjene proizvodnje ili povećanoga gubitka u bolestima terminalnoga ileuma ili nakon resekcije.⁸

Patogenezu kolesterolskih žučnih kamenaca dijelimo u četiri faze. U prvoj, kemijskoj fazi, dolazi do prezasićenja žuči kolesterolom, u početku povremeno, a kasnije kontinuirano.⁸ U drugoj, fizikalnoj fazi, nastaje nukleacija, taloženje i kristalizacija kolesterola.⁸ Ona može biti homogena, ako se slučajno okupe molekule kolesterola koje tada čine jezgru za daljnje taloženje, ili heterogena, pri kojoj se kolesterol taloži oko sluzi, kalcijeva bilirubinata, stanica epitela, bakterija ili parazita. Nukleaciju smanjuje mucin, kao i biokemijski nedefinirani faktor inhibicije nukleacije, koji obično nedostaje u bolesnika sa žučnim kamencima.

Nakon toga slijedi faza rasta kamenaca, koja čini razliku između bolesnih i zdravih osoba.⁸ Naime, i u zdravih povremeno nastaju kristali i mikroliti kolesterola u žuči, no ne dolaze do stupnja kamenaca zbog sporoga rasta ili djelotvornoga mehanizma pražnjenja. U razdoblju rasta agregira se više malih kristala ili se dodaju nove molekule prezasićenoj otopini. Smanjena kontraktilnost žučnjaka, tj. staza njegova sadržaja, mogla bi biti ključna u ovoj fazi, a do nje može doći pri produženome gladovanju, potpunoj parenteralnoj prehrani, nakon vagotomije ili pri uporabi analoga somatostatina.³ Važna je i neprekinutost enterohepatičnoga kruženja žučnih soli, koja održava visoku koncentraciju žučnih kiselina u žučnjaku. U slučaju prekida enterohepatičnoga kruženja, smanjuje se lučenje žučnih kiselina, a kolesterol se luči nepromijenjeno te se povećava litogeni indeks žuči (postotak zasićenja kolesterolom). Nakon kolecistektomije ili pri opstrukciji voda žučnoga mjehura indeks je smanjen jer se povećava broj dnevnih ciklusa enterohepatičnoga kruženja.⁸ Ako svi zaštitni mehanizmi zakažu, na kraju nastaje faza makroskopskih kamenaca, pri čemu se u dijelu bolesnika javljaju simptomi.

Pigmentni kamenci nastaju zbog povišene koncentracije netopljivoga nekonjugiranog bilirubina u žuči, koji stvara polimerima slične komplekse s kalcijem.⁸ Takvi su kamenci crni ili smeđi (za razliku u boji odgovoran je udio ugrađenoga kolesterola, koji ne prelazi 25%), uglavnom višestruki i manji od kolesterolskih, zbog čega uzrokuju manju upalu stijenke žučnjaka te mu je održana kontraktilnost, što povećava učestalost kolangitisa i pankreatitisa.^{1,3}

Dva su osnovna tipa pigmentnih kamenaca: zapadni i orijentalni. Zapadni (Slika 19) čini 25% svih kamenaca u odraslih Europljana, a nastaje zbog suviška nekonjugiranoga bilirubina pri hemolitičkim procesima.⁸ Takvi su kamenci crni i nalaze se isključivo u žučnjaku.³ Orijentalni tip smeđih kamenaca nastaje pri infekciji žučnoga sustava, pri čemu bakterijski enzimi dekonjugiraju bilirubin.⁸ Uzrok infekcije uglavnom je poremećaj motiliteta te se ovakvi kamenci mogu naći bilo gdje unutar žučnoga stabla.³ Infestacija žučnoga sustava parazitima uzrokuje sekundarnu bakterijsku infekciju, koja tada djeluje istim mehanizmom kao primarna.



Slika 19. Pigmentni žučni kamenci. Preuzeto s <http://www.medicalworld.co.in>.

1.2.3.2. Akutni kolecistitis

Za razliku od žučne kolike, koja se javlja u slučaju prolazne opstrukcije voda žučnoga mjehura, akutni kolecistitis nastaje kada je opstrukcija trajna.¹ Kao posljedica upale, javlja se edem, zatim subserozno krvarenje, te na kraju ishemija i nekroza, čime akutni kolecistitis postaje gangrenozni, a ako se sekundarno razvije infekcija mikroorganizmima koji stvaraju plinove, i emfizematozni.¹

Karakteristična klinička slika uglavnom započinje žučnom kolikom, uz pojačano povraćanje, vrućicu, osjetljivost na palpaciju, kojom se čak može pronaći opipljiva masa, te lokalizirani defans.¹¹ Može se izazvati i Murphyjev znak. U laboratorijskim nalazima moguća je leukocitoza uz povišeni CRP te blago povišena vrijednost alkalne fosfataze, bilirubina i transaminaza. Žutica ne bi smjela biti prisutna ako nije začepljen i zajednički žučovod, kao u slučaju kolangitisa ili Mirizzijeva sindroma.¹

Dijagnoza se potvrđuje transabdominalnim ultrazvučnim pregledom, koji ima osjetljivost od 85% i specifičnost od 95%.¹ Osim što je njime moguće uočiti kamence, slobodnu perikolecističnu tekućinu te zadebljanje stijenke žučnjaka > 4 mm uz raslojavanje zbog edema, može se pomoću sonde izazvati i Murphyjev znak. U netipičnim slučajevima, korisna je i scintigrafija, koja se koristi za isključenje dijagnoze akutnoga kolecistitisa.^{1,11} CT također može prikazati perikolecističnu tekućinu i zadebljanje stijenke, ali je slabije osjetljivosti od ultrazvučnoga pregleda.¹

Kao prva mjera liječenja isključuje se peroralna prehrana te se tekućine nadomještaju intravenskim putem.³ Budući da se većina slučajeva akutnoga kolecistitisa komplicira infekcijom, i to gram-negativnim anaerobnim bakterijama, uključuju se i parenteralni antibiotici širokoga spektra.¹ Za potporno liječenje koriste se analgetici, pri izboru kojih treba imati na umu da opioidni mogu izazvati spazam Oddijeva sfinktera.³

Kolecistektomija je jedina konačna terapija izbora. U prošlosti se provodila tek šest tjedana nakon akutne upale, a prema zaključcima novijih istraživanja, danas se provodi unutar prvoga tjedna, točnije u roku od 24 do 48 sati, što je osobito značajno ako se uzme u obzir da se u 20% bolesnika simptomi ne povlače na neoperativno liječenje.^{1,3} Takvim se pristupom smanjuje i rizik komplikacija poput hidropsa, empijema ili gangrene žučnjaka s posljedičnom perforacijom.³ Međutim, uklanjanje žučnjaka u uvjetima upale nije jednako jednostavno kao pri elektivnome zahvatu.¹ Ponekad je zbog nemogućnosti raspoznavanja anatomskih struktura potrebno prijeći iz laparoskopskoga u otvoreni zahvat.

1.2.3.3. Kronični kolecistitis

U slučaju ponavljanja žučnih kolika, a time i epizoda samoograničavajuće upale, dolazi do nepovratne fibroze vrata i voda žučnoga mjehura, što se naziva kroničnim kolecistitisom.³ Dijagnoza se potvrđuje ultrazvučnim nalazom kolelitijaze, ali i kolesteroloze, tj. nakupina kolesterola u sluzničkim makrofagima, ili tzv. mulja.¹

U odnosu na bolesnike s asimptomatskom kolelitijazom, bolesnici s kroničnim kolecistitisom imaju značajno veću vjerojatnost komplikacija te se takvo stanje liječi elektivnom kolecistektomijom.³ Više od 90% bolesnika nakon toga nema nikakvih simptoma.¹

1.2.3.4. Koledokolitijaza

Koledokolitijaza označava prisutnost kamenaca u glavnome žučovodu. Može biti primarna, pri čemu su smeđi pigmentni kamenci nastali *de novo* u žučovodu, ili, što je češće, sekundarna, kod koje su kamenci pristigli u žučovod iz žučnjaka.¹

Većina bolesnika s koledokolitijazom nema simptoma te se u 1-2% slučajeva nakon kolecistektomije mogu u glavnome žučovodu pronaći tzv. retinirani kamenci.¹ U suprotnome, simptomi mogu varirati od žučne kolike do opstruktivne žutice, koja je najčešće bolna jer je nastup opstrukcije akutan te je rastezanje žučovoda naglo i aktivira živčana vlakna za bol.¹ U laboratorijskim nalazima može se pronaći leukocitoza, kao i nespecifične abnormalnosti jetrenih enzima.³

Ultrazvučnim se pregledom ne moraju uvijek pronaći kamenci u žučovodu: tada promjer glavnoga žučovoda > 8 mm sugerira dijagnozu.¹ Ako se pri tome vide i kamenci u žučnjaku, čak i bez simptoma koledokolitijaze, dijagnoza je vjerojatna.¹

ERCP je visokoosjetljiva i specifična pretraga za koledokolitijazu, a omogućava i terapijsko djelovanje: u 75% bolesnika uspješno uklanja kamence već pri prvome postupku, a kod 90% njih pri ponovljenome.¹ Budući da je nužna sfinkterotomija da bi se kamenci izvukli balonom, postoji vjerojatnost komplikacija 5-8%.¹ Indikacije za provođenje ERCP-a prije kolecistektomije su kolangitis, bilijarni pankreatitis, neiskusnost kirurga u eksploraciji glavnoga žučovoda (jer bi pozitivan nalaz pri tada nužnoj intraoperativnoj kolangiografiji zahtijevao postoperativni ERCP) te bolesnik s višestrukim komorbiditetima.¹

Budući da postoji čak 50-postotna mogućnost povrata simptoma nakon terapijskoga ERCP-a, svim bolesnicima s koledokolitijazom treba učiniti kolecistektomiju.¹ Iznimku čine samo bolesnici stariji od 70 godina, kojima se koledokolitijaza ponovno javlja tek u 15% slučajeva te se u takvoj populaciji zahvat ne mora nužno izvoditi.¹

Ako se koledokolitijaza otkrije prilikom kolecistektomije, kamenci se uklanjaju otvaranjem glavnoga žučovoda, tj. koledokotomijom, a nakon toga se postavlja T-dren kroz koji se učini kolangiografija da bi se pronašli eventualni ostatni kamenci.³

1.2.3.5. Akutni kolangitis

Opstrukcija žučnoga stabla, čiji je najčešći uzrok upravo kamenac, može povišenjem intraluminalnoga tlaka i stazom žuči potaknuti ascendentnu bakterijsku infekciju.¹ Glavni su uzročnici *Klebsiella*, *E. coli*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* i *Citrobacter*, ali kultura žuči je pri akutnome kolangitisu uglavnom sterilna.¹

Tipična klinička slika podrazumijeva Charcotov trijas. Treba naglasiti da bol, unatoč tome što je izražen, nije praćen osjetljivošću na palpaciju.¹ U laboratorijskim nalazima može se pronaći leukocitoza, kao i povišenje serumskih transaminaza.

Kao prva i probirna pretraga koristi se ultrazvuk, koji pokazuje proširenje žučnoga stabla.¹ Scintigrafija bi se trebala interpretirati s oprezom jer infekcija smanjuje izlučivanje kontrasta.¹ CT je koristan za prikaz mjesta opstrukcije, ali najvažniji je ERCP, koji, osim za dijagnozu, služi i za dekompresiju žučnih vodova.³

Osim endoskopskoga uklanjanja kamenca, potrebno je parenteralno primijeniti antibiotike te prikladno intravenski hidrirati bolesnika.³

1.2.3.6. Bilijarni pankreatitis

Ako kamenac uspije kroz glavni žučovod izići u dvanaesnik, pri njegovu prolasku kroz ampulu privremeno se povisi tlak u gušteračnim vodovima, a može doći i do refluksa žuči u gušteraču, koja, ako je inficirana, može aktivirati gušteračne enzime, što uzrokuje razgradnju tkiva i upalu. Za razliku od upale žučnjaka, pri kojoj uklanjanje opstrukcije smanjuje simptome, pankreatitis se nastavlja unatoč tome što je kamenac izišao iz ampule.¹ Ipak, u većini slučajeva, upala s vremenom spontano prestane.¹ U suprotnome, pretpostavlja se da je kamenac zaostao te ga je potrebno ukloniti ERCP-om.¹ Da bi se spriječile ponovne epizode pankreatitisa, treba ukloniti žučnjak kao izvor kamenaca, i to pri kraju bolničkoga liječenja pankreatitisa.¹

1.2.3.7. Bilijarni ileus

Kamenac može, u rijetkim slučajevima i uglavnom u starijih bolesnika, fistulirati kroz stijenku žučnjaka u priležeći dvanaesnik i na taj način ući u crijevo.¹ Ako je dovoljno velik, najčešće u distalnome ileumu, može uzrokovati ileus zbog reaktivne upale ili nekroze izazvane pritiskom.³

Da bi se ponovno uspostavila pasaža sadržaja kroz crijevo, potrebno je načiniti uzdužni rez na antimezenterijskoj strani crijeva, nekoliko centimetara proksimalno od kamenca, te ga ukloniti kroz enterotomiju.¹ Fistulu treba zatvoriti kolecistektomijom i rekonstrukcijom stijenke dvanaesnika.³

1.2.3.8. Mirizzijev sindrom

Ako se pri akutnome kolecistitisu javi žutica, može se raditi o Mirizzijevu sindromu, pri kojemu dolazi do opstrukcije zajedničkoga jetrenog voda.¹ Razlog tomu je smještaj kamenca u Hartmannovoj vreći ili vodu žučnoga mjehura te posljedični pritisak na jetreni vod uz širenje upale na priležeći dio žučnoga sustava.¹ U tipu I upala uzrokuje strikturu glavnoga žučovoda te je terapija izbora kolecistektomija, dok u tipu II nastaje fistula između žučnjaka i žučovoda, zbog čega je potrebna parcijalna kolecistektomija i biliodigestivna anastomoza.³

1.2.3.9. Diferencijalna dijagnoza

1.2.3.9.1. Bilijarna diskinezija

U slučaju postojanja simptoma kolelitijaze bez ultrazvučnoga dokaza kamenaca ili mulja, radi se o funkcionalnome poremećaju, tj. smanjenoj kontraktilnosti žučnjaka.^{11,12} Potrebno je isključiti druge dijagnoze CT-om i ezofagogastroduodenoskopijom, te napraviti scintigrafiju: ako je i nakon 60 minuta od davanja kolecistokinina ejakcijska frakcija žučnjaka manja od 35% normalne, potrebno je učiniti kolecistektomiju, koja umanjuje simptome u 85% bolesnika.^{1,11} U preostalih treba učiniti endoskopsku sfinkterotomiju.¹

1.2.3.9.2. Disfunkcija Oddijeva sfinktera

Bolovi pod desnim rebrenim lukom uz ponavljajuće pankreatitise, ali normalne nalaze jetrenih enzima upućuju na disfunkciju Oddijeva sfinktera.¹ Dijagnozu potvrđuje promjer glavnoga žučovoda > 12 mm, koji se dodatno povećava pri primjeni kolecistokinina.¹

Ako se radi o strukturnome poremećaju, patofiziološka osnova je ozljeda sfinktera izazvana pankreatitisom, prolaskom kamenca ili kongenitalnom anomalijom te reaktivna upala i posljedična fibroza, koja dovodi do povišenja tlaka sfinktera.¹ Poremećaj može biti i funkcionalan, pri čemu fibroze nema i radi se o spazmu nejasnoga uzroka.¹ Takvi bolesnici često imaju poremećaj motiliteta i drugdje u probavnome sustavu.

Poremećaj se jednako uspješno (uklanjanje simptoma u 60-80% bolesnika) liječi endoskopskom sfinkterektomijom i transduodenalnom sfinkteroplastikom.¹

1.2.4. KOLECISTEKTOMIJA

Najčešća indikacija za kolecistektomiju je žučna kolika, tj. simptomatska kolelitijaza. Ona se, međutim, provodi i u slučaju akutnoga kolecistitisa, no tada je trajanje zahvata duže i veći je rizik komplikacija zbog slabijega razaznavanja anatomske strukture u upaljenome području.¹

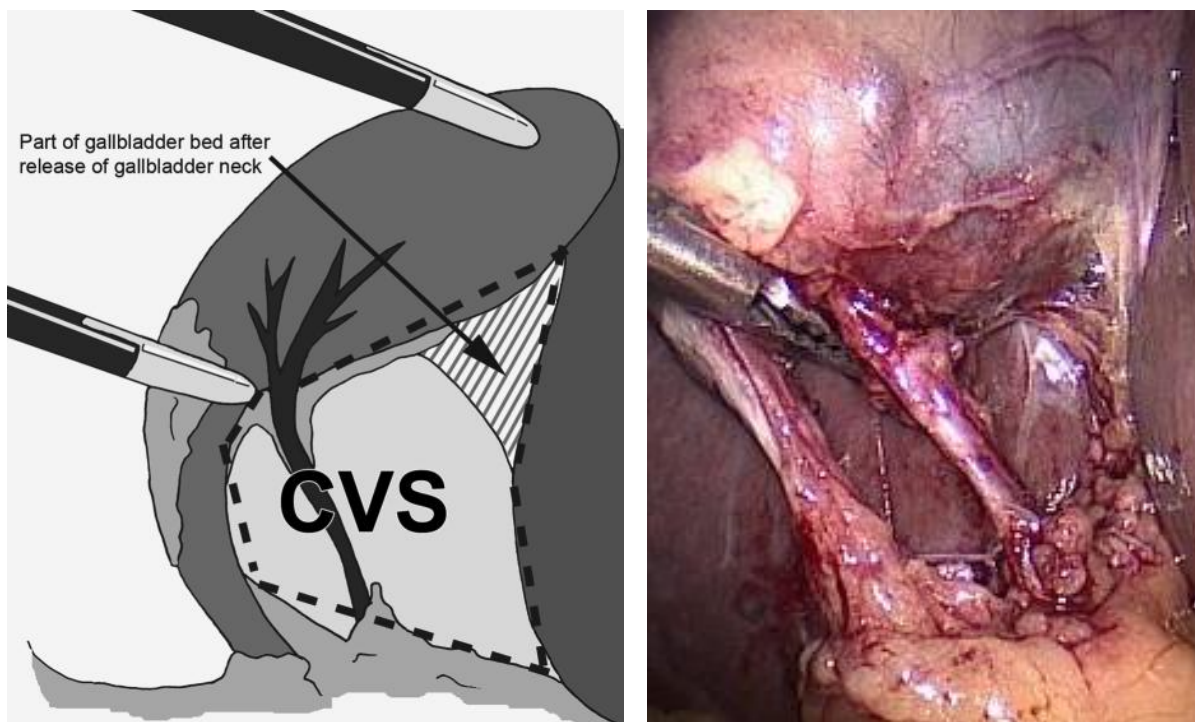
1.2.4.1. Laparoskopska kolecistektomija

Budući da je rez pri laparoskopskim zahvatima manji, a time i traumatiziranje tkiva, takvi zahvati uzrokuju manje bola i kraću hospitalizaciju te je laparoskopska kolecistektomija metoda izbora za uklanjanje žučnjaka.³

Malen je broj kontraindikacija za laparoskopsku kolecistektomiju.¹ Jedna od njih je, kao i za svaki veći zahvat, nemogućnost bolesnika da podnese opću anesteziju. Tu spadaju i portalna hipertenzija, koja onemogućava sigurno manipuliranje tkivom, te koagulopatija. Budući da je za ovakav zahvat potreban pneumoperitonej, ne bi se trebao izvoditi ni kod bolesnika s teškim kroničnim opstruktivnim plućnim bolestima ili kongestivnim zatajenjem srca, no takve su kontraindikacije ipak samo relativne.¹

Priprema bolesnika i uvođenje u anesteziju jednaki su kao za otvoreni postupak. Potrebno je postaviti nazogastričnu sondu radi dekompresije želuca da bi vidljivost gornjega abdomena bila što bolja, a mokraćni mjehur treba isprazniti.¹² Nakon insufriranja CO₂ Veressovom iglom u trbušnu šupljinu i uspostavljanja pneumoperitoneja, te uvođenja troakara s kamerom u području pupka, postavljaju se još i dva 5-milimetarska troakara: jedan u desnu prednju aksilarnu liniju, a drugi subksifoidno.^{1,12}

Disekcija započinje duž infundibula na prednjoj i stražnjoj površini s ciljem uklanjanja svega vezivnoga i masnog tkiva iz Calotova trokuta.¹² Da bi se pritom što više umanjila mogućnost ozljede glavnoga žučovoda, disekcija se nastavlja dok se ne razdvoji donja trećina žučnjaka od priležeće jetre, a tek tada se razdvajaju tubularne strukture od okolnoga tkiva.¹ Ako se *infundibulum* zarotira prema lateralno i prema medijalno, trebale bi se vidjeti samo dvije strukture koje ulaze u žučnjak, a kroz prostor koji te strukture zatvaraju morala bi se vidjeti jetra (Slika 20): to se naziva *critical view of safety*.¹



Slika 20. Critical view of safety (CVS) prikazan shematski (lijevo) i laparoskopski (desno).

Preuzeto s <https://openi.nlm.nih.gov> i <https://www.sages.org>.

Uz uvjet da su anatomske strukture sigurno identificirane, postavljaju se kvačice na arteriju i vod žučnjaka.³ Ako se planira provesti kolangiografija, kvačica se na vodu postavlja samo sa strane žučnjaka te se vod zareže, ali ne prereže.¹ Tada se kroz otvor provuče kateter kojim se ubrizga kontrast. Ako je nalaz kolangiografije uredan ili ako se ona nije radila, postavljaju se još dvije kvačice na strani glavnoga žučovoda te se *ductus cysticus* prereže.¹ Prethodno ligirana *arteria cystica* se također presiječe, a žučnjak se kauterom odvoji od jetre.¹² Važno je postići dobru hemostazu zbog venula koje dreniraju žučnjak izravno u jetru.¹

Na kraju se žučnjak pomoću endoskopske vrećice izvadi kroz otvor na mjestu pupka.^{3,12}

1.2.4.2. Otvorena kolecistektomija

Iako se sve manje koristi, ova metoda i dalje ima svoje mjesto kada nije moguće dovršiti zahvat laparoskopskim putem ili kada se već, iz nekog drugog razloga, provodi otvoreni zahvat.¹

1.2.4.3. Komplikacije

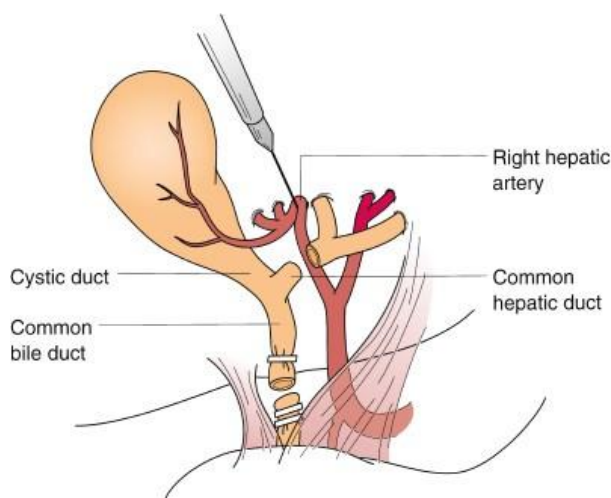
1.2.4.3.1. Ozljeda glavnoga žučovoda

Treba imati na umu da više od 80% jatrogenih ozljeda glavnoga žučovoda nastaje tijekom kolecistektomije.¹ Rizik za takvu komplikaciju povećavaju upala, varijabilnost anatomije žučnoga stabla, nedovoljno dobar prikaz struktura, agresivan pristup hemostazi, kao i neiskusnost kirurga. Najčešća je, ipak, pogrešna interpretacija anatomskih struktura (Slika 21).¹ Upravo zato se većina takvih ozljeda otkriva tek postoperativno, a ne tijekom zahvata.

Kao posljedica oštećenja žučovoda i curenja žuči prvi se javlja kemijski peritonitis.¹ Bolesnik razvija vrućicu i osjeća bol. Premda se ovi simptomi mogu javiti i kao posljedica samoga zahvata, važno je da se u slučaju ozljede žučovoda oni zadržavaju dulje od nekoliko dana te se i pogoršavaju.¹ Može se javiti i curenje žuči kroz rez na koži. Naknadno nastaje striktura voda i posljedično se razvija žutica.

Otkrije li se ozljeda intraoperativno, nužno je prijeći na otvoreni zahvat te kolangiografijom odrediti razmjere oštećenja. Prerezane je vodove potrebno reimplantirati u probavni sustav koristeći izoliranu vijugu tankoga crijeva po Rouxu.¹

Ako se na ozljedu posumnja naknadno, potrebno je napraviti CT.¹ Prvi korak nakon dokazivanja ozljede je perkutana drenaža s ciljem smanjenja upale koja dovodi do strikture.¹ Bitno je i prevenirati infekciju te se stoga primjenjuju antibiotici širokoga spektra.¹ Uz ovakav pristup nije potrebna žurba za rekonstrukcijom te je bolje pričekati da upala splasne.¹



Slika 21. Zamjena voda žučnjaka s glavnim žučovodom kao česti uzrok njegove ozljede.

Preuzeto s <https://basicmedicalkey.com>.

1.2.4.3.2. Ostale komplikacije

Kao i kod svakoga invazivnog postupka, postoji mogućnost bakterijske infekcije, koja može zahvatiti kiruršku ranu, ali i tjelesne šupljine, te u slučaju kolecistektomije uzrokovati peritonitis ili intraabdominalni apsces.³

U slučaju laparoskopske kirurgije, komplikacija može biti i ozljeda trbušnih organa pri uvođenju Veressove igle i prvoga troakara (koji se uvodi naslijepo).³ U odnosu na klasičnu kirurgiju, pri minimalno invazivnoj kirurgiji češće su toplinske ozljede koje nastaju uporabom monopolarne koagulacije: do perforacije može doći nakon čak 4-6 dana.³

Važno je spomenuti i komplikacije pneumoperitoneja: pogreškom može doći do upuhivanja plina u trbušnu stijenku te se tada javlja supkutani emfizem.³ Ozbiljniji je problem slučajno upuhivanje plina u druge šupljine, zbog kojega može nastati pneumotoraks ili pneumomediastinum, pa čak i plućna embolija ugljičnim dioksidom.³

Kada je riječ o komplikacijama specifičnima za kolecistektomiju, valja navesti i perforaciju žučnjaka s prosipanjem kamenaca: sve je učestalija otkad je laparoskopija metoda izbora te se javlja pri 20-40% zahvata.¹ Većina se kamenaca smjesti u Morrisonov prostor ili retrohepatično te ih valja potražiti, ali nije potrebna konverzija na otvoreni zahvat ako se primijeni opsežno ispiranje uz antibiotike.¹

Još jedna od karakterističnih pojava je postkolecistektomijski bol, sličan bilijarnoj kolici.¹ Prva sumnja je sekundarna koledokolitijaza, a druga je curenje žuči, do kojega može doći zbog prekida Lushkinih vodova, otpadanja kvačice (do čega češće dolazi ako je vod upaljen ili sadržava kamence) ili ozljede žučovoda.⁹ Ako su navedena stanja isključena, moguće je da se radi o disfunkciji Oddijeva sfinktera.¹

1.2.5. POSEBNOSTI ŽUČNIH KAMENACA U DJECE

Već od ranih sedamdesetih godina prošloga stoljeća primjećuje se porast incidencije kolelitijaze u djece, i to posebice u djevojčica bijele rase.^{10,13}

Prvo pitanje koje se nameće jest postoji li stvaran porast učestalosti bolesti ili se radi o poboljšanoj dijagnostici jednako broja oboljelih: u prilog toj tezi ide činjenica da je od osamdesetih godina u uporabu ušao ultrazvuk, i to u ciljanoj dijagnostici kolelitijaze, ali i za razjašnjavanje trbušne simptomatologije, pri čemu se kamenci mogu otkriti incidentalno.

Ipak, postoje i dokazi koji to osporavaju: u djece je kolelitijaza češće simptomatska nego u odraslih te udio kamenaca otkrivenih incidentalno nije značajan.¹⁴ Također, statistički se značajno u istome razdoblju povećao i broj djece na potpunoj parenteralnoj prehrani koja uzrokuje stazu sadržaja žučnjaka, i to zbog povećanoga broja preživjele nedonoščadi, koja ima i druge pridružene rizične čimbenike za nastanak kamenaca, kao što je nekrotizirajući enterokolitis s posljedičnim sindromom kratkoga crijeva.¹³ Raste i učestalost pretilosti u djece, koja, osim samostalno, rizik povisuje i povećanjem učestalosti barijatrijskih zahvata, koji su rizični do te mjere da se preporučuje istovremena profilaktička kolecistektomija pri izvođenju Roux-en-Y želučane prenosnice.¹⁵ U porastu su također i resekcije ileuma te cistična fibroza, dok su neke hemolitičke bolesti, poput anemije srpastih stanica i nasljedne sferocitoze, u prošlosti odgovorne za čak četvrtinu slučajeva kolelitijaze, kao uzrok ove bolesti sve rjeđe.^{13,16} Zbog toga je došlo i do promjene prosječnoga sastava kamenaca u djece te su nekoć najzastupljeniji pigmentni kamenci prepustili svoje vodeće mjesto kolesterolskima.¹¹

Kao posljedica svega navedenoga, u djece se sve češće provodi kolecistektomija.¹³ Premda je općenito najčešća indikacija za takav zahvat, u više od polovice slučajeva, bilijarna diskinezija, koja se također sve češće dijagnosticira, kada se radi o kolelitijazi, glavna je, kao i u odraslih, bol.^{10,14} Međutim, u djece se kolecistektomija preporučuje i onda kada je bolest asimptomatska zbog toga što, za razliku od odraslih, djeca nemaju jednako jasnu kliničku sliku te se kod njih žučna kolika ne javi nužno prije pojave komplikacija, već su one često prvi znak bolesti.^{12,15} Uz to je trajanje zahvata, kao i kasnijega oporavka, kraće provede li se operacija dok još nema simptoma. Stoga, osim što se zahvat češće izvodi zbog povećane incidencije te posljedičnoga, a i neovisno učestalijega otkrivanja bolesti, u zadnjih se nekoliko desetljeća sve više kirurga odlučuje za uklanjanje žučnjaka nakon što se dijagnoza postavi.¹³

Također, osim što je kolelitijaza kao dijagnoza sve češća, u djece je sve više i koledokolitijaze kao njene komplikacije.¹³ Učestalost akutnoga kolecistitisa, međutim, nije se promijenila te je i dalje u djece rijedak, no kao i sve druge komplikacije, češći u one koja su pretila.^{13,17}

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Kolelitijaza označava prisutnost kamenaca u žučnome sustavu.¹ To je stanje svojstveno ponajprije ženama generativne dobi i do 21. stoljeća smatralo se rijetkom pojavom u djece.¹⁰ U posljednjemu desetljeću primijećen je porast učestalosti kolelitijaze u dječjoj dobi, i to zbog kolesterolskih kamenaca, što se povezuje sa sve većom incidencijom pretilosti u djece.^{10,11,13,14,16} Kolelitijaza je najčešće asimptomatska, no može se očitovati i bilijarnim kolikama te dovesti do akutnoga kolecistitisa ili pankreatitisa s potencijalno ozbiljnim posljedicama poput perforacije žučnjaka, peritonitisa i sepse.³ Zlatni standard u liječenju kolelitijaze je laparoskopska kolecistektomija.³

Cilj je ovoga istraživanja ispitati kretanje učestalosti kolecistektomije u Klinici za dječju kirurgiju KBC-a Split u posljednjih dvadeset godina, a time posredno i dinamiku pojavljivanja kolelitijaze u dječjoj populaciji, zatim usporediti epidemiološke, demografske, antropometrijske i kliničke karakteristike djece operirane zbog kolelitijaze u proteklih deset godina s karakteristikama djece operirane u prehodnome desetogodišnjem razdoblju te time pokušati pronaći uzrok porasta učestalosti.

Podciljevi su određivanje najčešće indikacije za operacijski zahvat i vrste zahvata, prikaz rezultata spektroskopijske analize kamenaca i patohistološke analize uklonjenih žučnjaka, određivanje prosječnoga trajanja hospitalizacije, analiza komplikacija liječenja te usporedba rezultata s ostalim relevantnim istraživanjima.

Hipoteza: Kolecistektomija u dječjoj dobi provodi se značajno češće u posljednjih deset godina u odnosu na desetogodišnje razdoblje prije toga zbog porasta učestalosti kolelitijaze u djece, a razlog tomu je povećanje broja djece s povišenim indeksom tjelesne mase, s posljedičnim smanjenjem udjela djece koja boluju od hemolitičkih bolesti među djecom s kolelitijazom.

3.1. Ispitanici

Ispitanici su svi bolesnici kojima je učinjena kolecistektomija zbog kolelitijaze u Klinici za dječju kirurgiju Kliničkoga bolničkog centra Split u razdoblju od 1. siječnja 1998. do 31. prosinca 2017.

Kriteriji uključenja:

1. Bolesnici kojima je učinjena kolecistektomija zbog kolelitijaze u Klinici za dječju kirurgiju KBC-a Split
2. Bolesnici koje je u KBC-u Split operirao specijalist dječje kirurgije
3. Bolesnici u dobi od 0 do 17 godina
4. Bolesnici obaju spolova.

Kriteriji isključenja:

1. Bolesnici stariji od 17 godina
2. Bolesnici operirani u drugim ustanovama
3. Bolesnici s nedovoljnim brojem podataka.

3.2. Mjesto istraživanja

Istraživanje je provedeno u Klinici za dječju kirurgiju KBC-a Split.

3.3. Organizacija istraživanja

Retrospektivno presječno istraživanje. Istraživanje je prema ustroju kvalitativno, dok je prema intervenciji i obradi podataka opisno.

3.4. Opis istraživanja

Izvori podataka su pisani protokol Klinike za dječju kirurgiju KBC-a Split i pismohrana povijesti bolesti. Bolesnici koji zadovoljavaju kriterije i čiji podaci postoje u pisanome protokolu, ali ne i u pismohrani, isključeni su tijekom istraživanja.

Izvodom iz pismohrane ispitanici su podijeljeni u dvije skupine: prvu skupinu činili su bolesnici operirani u razdoblju od 1. siječnja 1998. do 31. prosinca 2007., a drugu bolesnici operirani u razdoblju od 1. siječnja 2008. do 31. prosinca 2017.

Promatrane skupine uspoređene su s obzirom na:

- a) demografske podatke (dob, spol)
- b) antropometrijske podatke (tjelesna visina, tjelesna masa, centil tjelesne mase, BMI)
- c) klinički nalaz (subikterus, ikterus, splenomegalija)
- d) glavnu indikaciju za operacijsko liječenje
- e) vrstu zahvata (laparoskopski, otvoreni)
- f) sastav kamenaca (spektroskopijska analiza)
- g) patohistološki nalaz uklonjenih žučnjaka
- h) ishod liječenja (duljina hospitalizacije)
- i) komplikacije (broj i vrsta poslijeoperacijskih komplikacija).

3.5. Metode prikupljanja podataka

Podaci su prikupljeni pretraživanjem pisanoga protokola Klinike za dječju kirurgiju KBC-a Split i pismohrane povijesti bolesti.

3.5.1. Statistička obrada podataka

Prikupljeni podaci uneseni su u programske pakete Microsoft Office za obradu teksta te Microsoft Excel za izradu tabličnoga prikaza. Za statističku analizu korišteni su računalni programi Microsoft Excel for Windows version 11.0 (Microsoft Corporation) i SPSS 19.0 (IBM Corp, Armonk, NY).

Kvantitativni su podaci opisani aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom te medijanom i rasponom, dok su kategorijske varijable izražene apsolutnim brojevima i postotcima. Razlike srednjih vrijednosti kvantitativnih podataka između skupina testirane su t-testom za nezavisne uzorke ili Mann-Whitney U-testom, ovisno o razdiobi podataka. Povezanost kategorijskih varijabli testirana je hi-kvadrat testom. Razina statističke značajnosti za dvostrane testove postavljena je na $p < 0.05$.

3.5.2. Primarne mjere ishoda

Primarne mjere ishoda bile su učestalost kolecistektomije i indikacije za operacijsko liječenje u odnosu na demografske i antropometrijske karakteristike bolesnika.

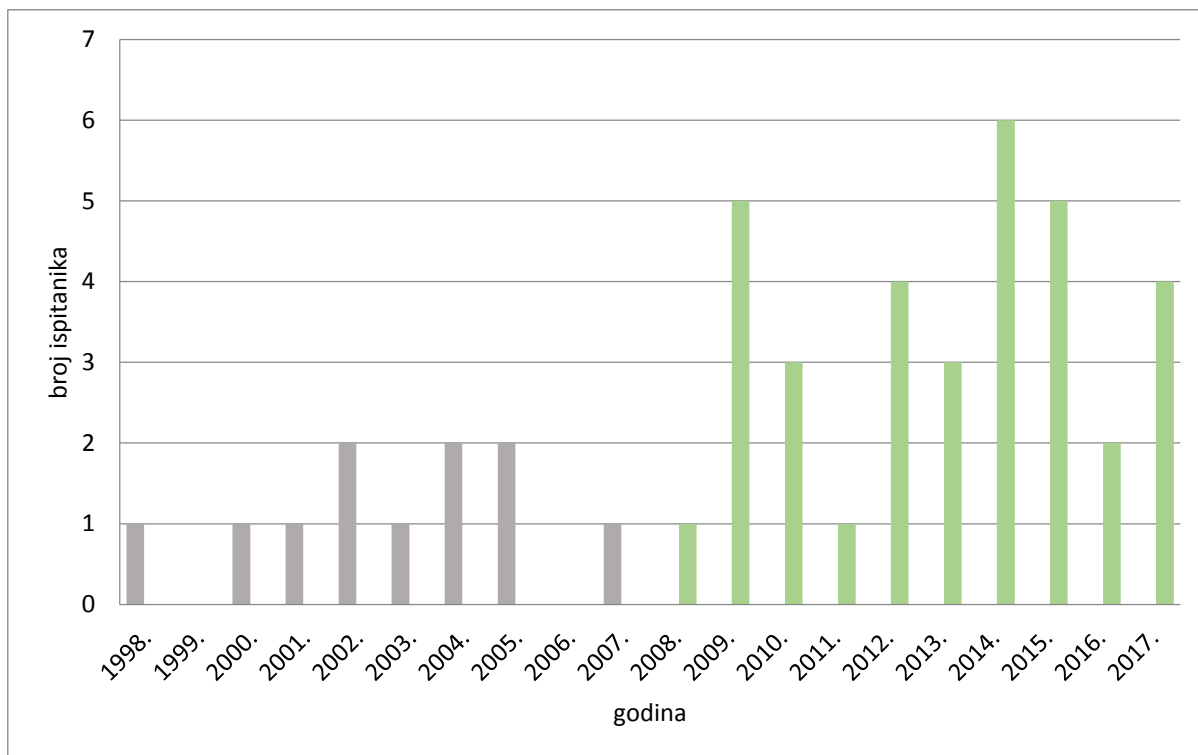
3.5.3. Sekundarne mjere ishoda

Sekundarne mjere ishoda uključivale su vrstu operacijskoga zahvata, sastav kamenaca, patohistološki nalaz žučnjaka, duljinu poslijeoperacijskoga boravka u bolnici, intraoperacijske i poslijeoperacijske komplikacije te postotak reoperacija.

Intraoperacijske komplikacije uključuju komplikacije koje nastanu i prepoznaju se za vrijeme operacijskoga zahvata, kao što su termičke ozljede, ozljede glavnoga žučovoda ili krvarenje. Poslijeoperacijske komplikacije uključuju infekciju rane, krvarenje i ozljede glavnoga žučovoda.

4. REZULTATI

U promatranome razdoblju (siječanj 1998.- prosinac 2017.) u Klinici za dječju kirurgiju KBC-a Split kolecistektomiji je podvrgnuto 45 djece te su ona uključena u ovo istraživanje. Od ukupnoga broja kolecistektomija, 11 (24.4%) ih je učinjeno u prvome desetogodišnjem razdoblju (1998.-2007.), a 34 (75.6%) u drugome razdoblju (2008.-2017.), čime se incidencija izvođenja kolecistektomije u djece povećala 3.1 put ($p=0.002$) (Slika 22).



Slika 22. Broj kolecistektomirane djece godišnje u cjelokupnome promatranom razdoblju.

Od 11 djece iz prve skupine, bilo je 9 (81.8%) djevojčica i 2 (18.2%) dječaka. Među 34 djece iz druge skupine, 24 (70.6%) su bile djevojčice, a 10 (29.4%) dječaci. Medijan dobi ispitanika bio je 11 godina (raspon 6-17 godina) u prvoj skupini, a 15.5 godina (raspon 7-17 godina) u drugoj ($p=0.001$) (Slika 23).

Prosječna tjelesna visina djece iz prve skupine bila je 144.7 cm (raspon 133-151 cm), dok je u drugoj bila 169.5 cm (raspon 117-192 cm) ($p=0.028$). Tjelesna masa djece operirane 1998.-2007. u prosjeku je iznosila 42.9 kg (raspon 22-73 kg), a djece kolecistektomirane 2008.-2017. 66.9 kg (raspon 21-106 kg) ($p=0.004$). Prema krivuljama tjelesne mase s obzirom na dob i spol, djeca u prvoj skupini prosječno se nalaze na 62. centilu, a djeca u drugoj skupini na 82. centilu, s time što u prvoj skupini 3 (27.3%) djece prelazi 90. centil, dok je u drugoj skupini takvih 14 (41.2%), s čak 6 (17.6%) iznad 97. centila ($p=0.02$) (Slika 24).

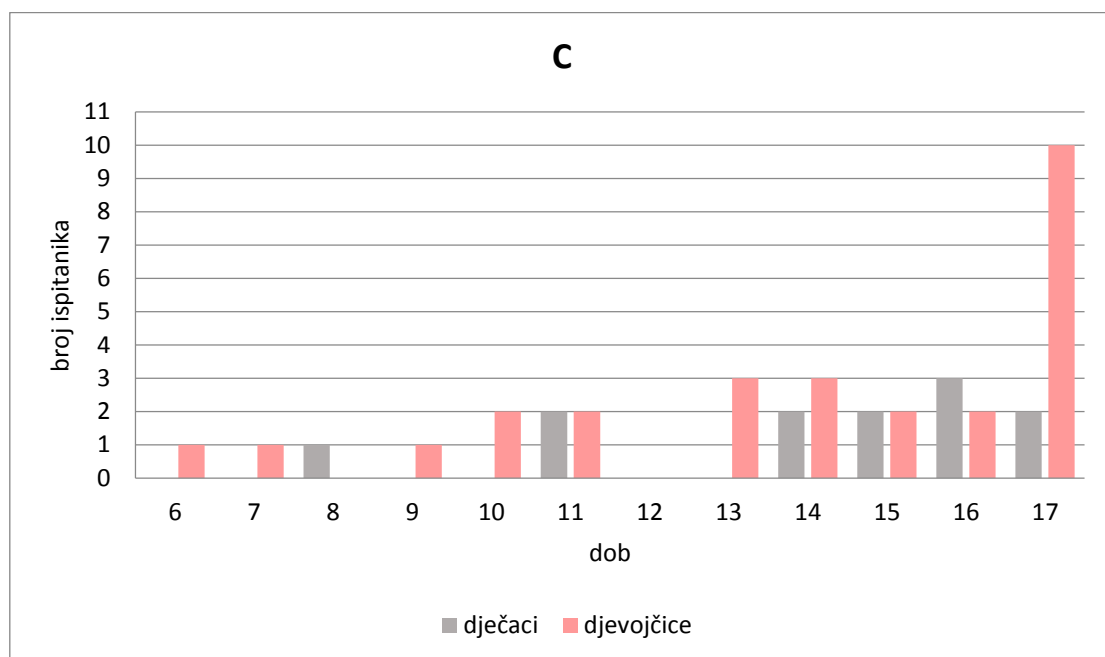
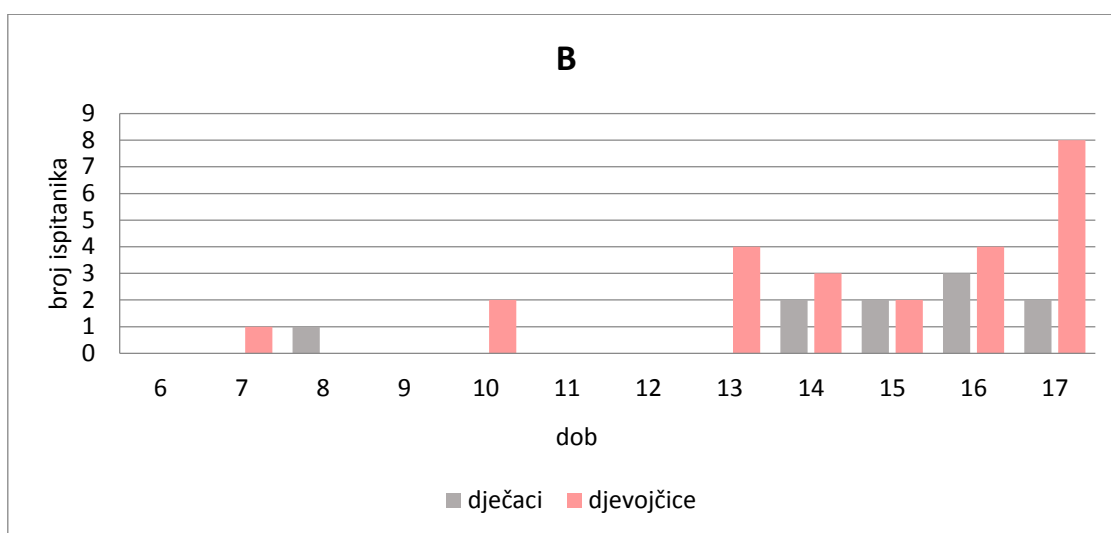
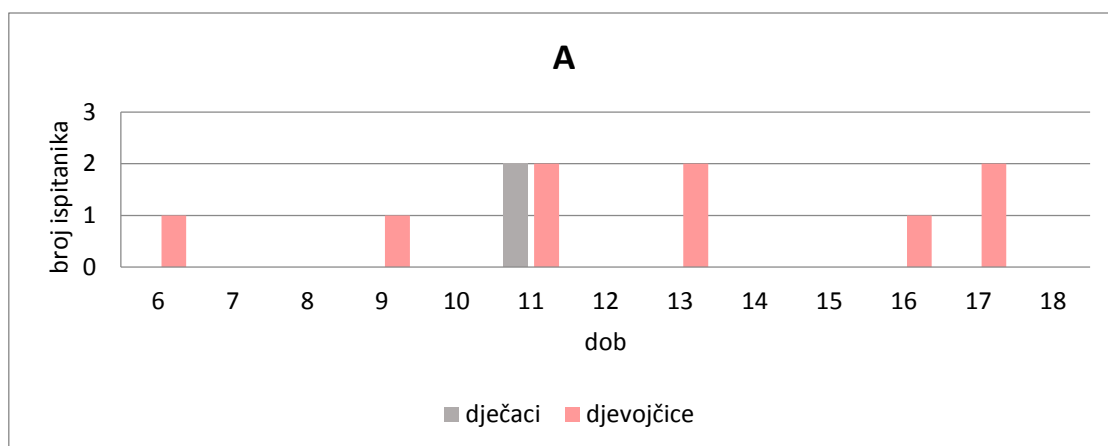
Prosječni BMI djece koja pripadaju prvoj skupini iznosi 19.2 cm/m^2 , od čega jedno (9.1%) dijete spada u skupinu pothranjenih s $\text{BMI} < 18.5 \text{ cm/m}^2$, 8 (72.7%) ih ima normalnu tjelesnu masu s $\text{BMI} 18.5\text{-}25 \text{ cm/m}^2$, dvoje (18.2%) ih je prekomjerne tjelesne mase s $\text{BMI} 25\text{-}30 \text{ cm/m}^2$ i nijedno nije pretilo, tj. nema $\text{BMI} > 30 \text{ cm/m}^2$. Za djecu iz druge skupine BMI u prosjeku iznosi 23.0 cm/m^2 , s 8 (23.5%) pothranjenih, 11 (32.4%) djece normalne i 10 (29.4%) prekomjerne tjelesne mase, te čak petero (14.7%) pretilih ($p=0.012$).

Nijedno operirano dijete s kolelitijazom nije bilo asimptomatsko. U njih 6 (54.5%) u prvoj skupini i 6 (17.6%) u drugoj skupini bila je prisutna i žutica. Splenomegaliju je imalo 6 (54.5%) djece u prvoj i 2 (5.9%) djece u drugoj skupini, što korelira s većim udjelom djece koja boluju od nasljedne sferocitoze u prvoj skupini (63.6%) u odnosu na drugu (11.8%) ($p=0.0005$).

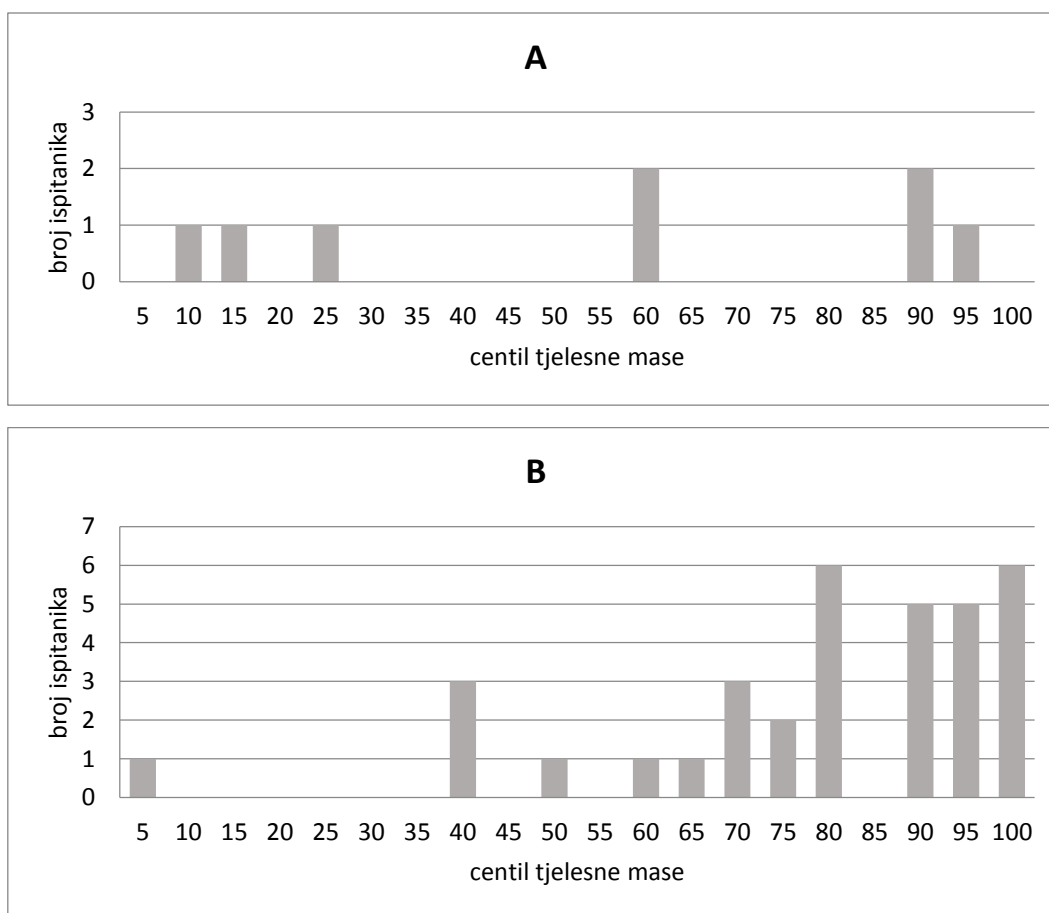
Demografski i klinički podaci operirane djece prikazani su u Tablici 1.

Najčešća indikacija za kolecistektomiju u prvome desetogodišnjem razdoblju (1998.-2007.) bila je nasljedna sferocitoza (63.6%), dok su jedina preostala indikacija bile bilijarne kolike, tj. simptomatska kolelitijaza (36.4%). U drugome desetogodišnjem razdoblju (2008.-2017.) vodeći razlog upućivanja na operacijsko liječenje bile su bilijarne kolike (50.0%). Slijedio ih je akutni pankreatitis (20.6%) te time pomaknuo u prvom razdoblju vodeću nasljednu sferocitozu na treće mjesto (11.8%), zajedno s akutnim kolecistitisom (11.8%). Najrjeđa (5.9%) indikacija za zahvat bila je opstruktivska žutica (Slika 25).

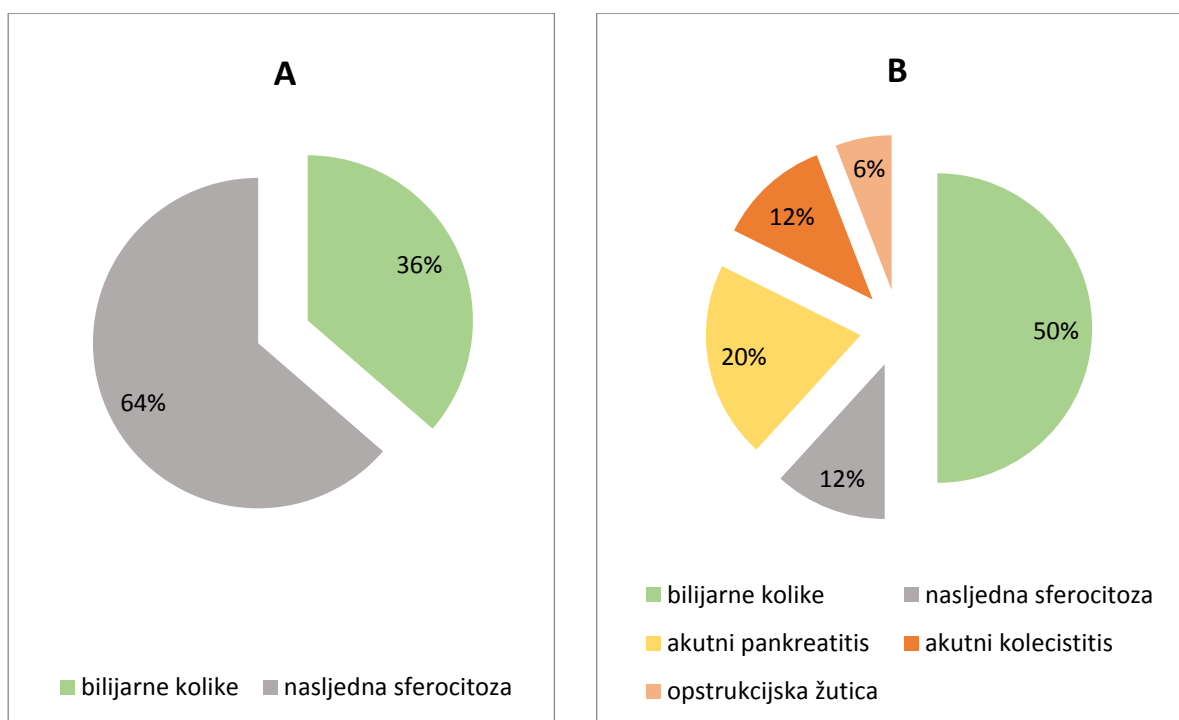
Prevladavajuća vrsta zahvata 1998.-2007. bila je otvorena kolecistektomija (63.6%), dok se laparoscopska metoda koristila u samo 36.4% slučajeva. U idućem desetljeću došlo je do zamjene učestalosti (Slika 26) te se laparoscopska kolecistektomija provodila u 85.3% slučajeva, a otvorena metoda u samo 5 (14.7%) slučajeva, od čega je u 2 (40%) slučaja započela kao laparoscopska, nakon čega je došlo do konverzije zahvata ($p=0.0005$) (Tablica 2, Slika 27).



Slika 23. Raspodjela ispitanika prema dobi u godinama i spolu. (A) Skupina operiranih 1998.-2007. (B) Skupina operiranih 2008.-2017. (C) Sva operirana djeca.



Slika 24. Raspodjela tjelesne mase ispitanika u centilima. (A) Skupina operiranih 1998.-2007. (B) Skupina operiranih 2008.-2017.

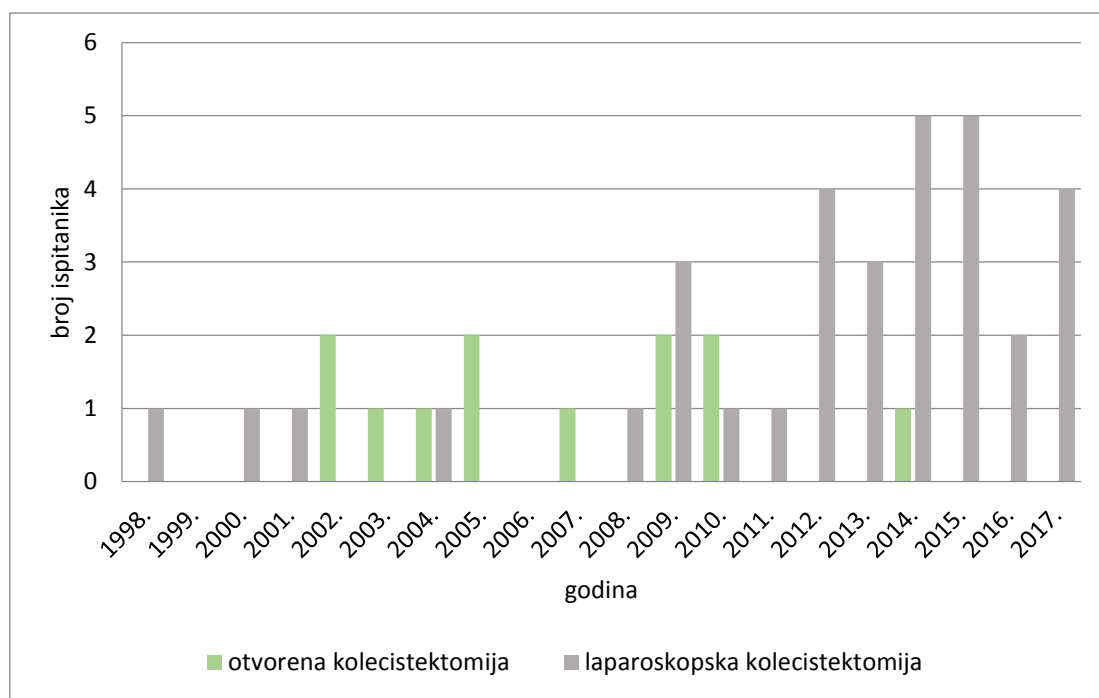


Slika 25. Glavne indikacije za kolecistektomiju (A) 1998.-2007. i (B) 2008.-2017.

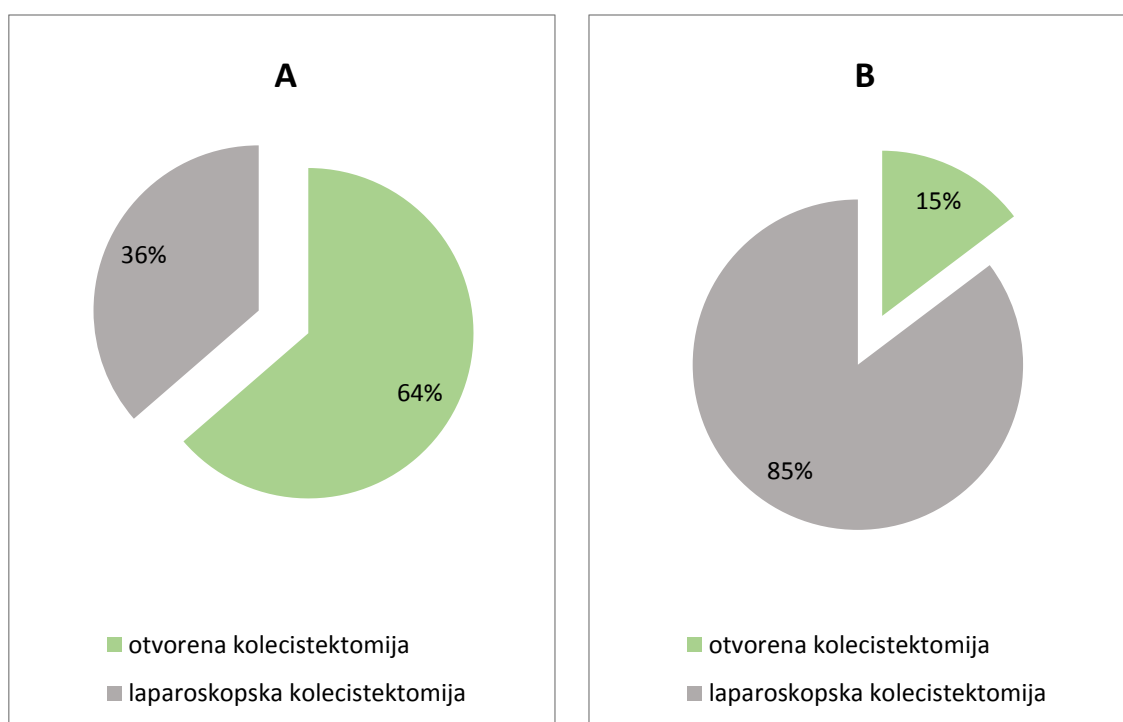
Tablica 1. Demografski i klinički podaci za obje ispitivane skupine.

Varijabla	1998.-2007.	2008.-2017.	<i>p</i>
Broj kolecistektomija (<i>n, %</i>)	11 (24.4%)	34 (75.6%)	0.002*
Demografski podaci			
dob u godinama (<i>median, interval</i>)	11 (6-17)	15.5 (7-18)	0.001*
ženski spol (<i>n, %</i>)	9 (81.8%)	24 (70.6%)	0.536**
muški spol (<i>n, %</i>)	2 (18.2%)	10 (29.4%)	
Antropometrijski podaci			
tjelesna visina u cm (<i>mean</i>)	144.7	169.5	0.028***
tjelesna masa u kg (<i>mean</i>)	42.9	66.9	0.004***
centil tj. mase (<i>median, interval</i>)	62 (10-93)	82 (3-97)	0.002*
> 90 (<i>n, %</i>)	3 (27.3%)	14 (41.2%)	
> 97 (<i>n, %</i>)	0 (0%)	6 (17.6%)	
BMI u cm/m ² (<i>mean</i>)	19.2	23.0	
< 18.5 cm/m ² (<i>n, %</i>)	1 (9.1%)	8 (23.5%)	
18.5-25 cm/m ² (<i>n, %</i>)	8 (72.7%)	11 (32.4%)	
25-30 cm/m ² (<i>n, %</i>)	2 (18.2%)	10 (29.4%)	
> 30 cm/m ² (<i>n, %</i>)	0 (0%)	5 (14.7%)	
Klinički nalaz			
subikterus/ikterus (<i>n, %</i>)	6 (54.5%)	6 (17.6%)	0.016**
splenomegalija (<i>n, %</i>)	6 (54.5%)	2 (5.9%)	0.0002**
Glavna indikacija za zahvat			
bilijarne kolike (<i>n, %</i>)	4 (36.4%)	17 (50.0%)	0.430**
nasljedna sferocitoza (<i>n, %</i>)	7 (63.6%)	4 (11.8%)	0.0005**
akutni pankreatitis (<i>n, %</i>)	0 (0%)	7 (20.6%)	0.298**
akutni kolecistitis (<i>n, %</i>)	0 (0%)	4 (11.8%)	0.806**
opstruktivska žutica (<i>n, %</i>)	0 (0%)	2 (5.9%)	0.710**

* Mann-Whitney U-test; ** hi-kvadrat test; *** t-test



Slika 26. Broj otvorenih i laparoskopskih kolecistektomija po godini.



Slika 27. Odnos broja kolecistektomija učinjenih otvorenom i laparoskopskom metodom
(A) 1998.-2007. i (B) 2008.-2017.

U prvome razdoblju nije zabilježena nijedna komplikacija zahvata, dok je u drugome razdoblju zabilježena jedna (2.9%) ozljeda zajedničkoga jetrenog voda nakon laparoskopske kolecistektomije, koja je operirana na način da je učinjena hepatikojejunalna anastomoza vijugom po Rouxu, s dobrim konačnim ishodom. U drugome je razdoblju u dvoje (5.9%) djece učinjena konverzija laparoskopskoga zahvata u otvoreni, jednom zbog slaboga razaznivanja struktura zbog upale i jednom zbog nemogućnosti hemostaze.

Intraoperacijska kolangiografija je u prvome razdoblju učinjena u 2 (18.2%) bolesnika, u oba slučaja zbog prisutnosti opstruktivske žutice, a u drugome u 3 (8.8%) bolesnika, jednom uz opstruktivsku žuticu, jednom u djeteta koje je preboljelo akutni kolecistopankreatitis, te jednom zbog toga što je vod žučnjaka bio začepljen pijeskom - u sva tri slučaja s namjerom da se isključi koledokolitijaza, a nijednom radi razjašnjenja anatomske struktura. Ni u jednoga djeteta nije pronađena koledokolitijaza tijekom intraoperacijske kolangiografije.

Medijan trajanja bolničkoga liječenja nakon zahvata iznosio je 8 dana (raspon 3-14 dana) u prvome razdoblju, 4 dana (raspon 3-7 dana) kada se radilo o laparoskopskoj metodi, a 12 dana (raspon 9-14 dana) kada je učinjen otvoreni zahvat, dok je u drugome razdoblju medijan trajanja hospitalizacije skraćen na prosječno 4 dana (raspon 2-14 dana), 3 dana (raspon 2-6 dana) nakon laparoskopskoga i 10 dana (raspon 6-14 dana) nakon otvorenoga zahvata ($p=0.008$).

Podatci vezani uz vrstu operacijskoga zahvata i ishode liječenja nalaze se u Tablici 2.

Rezultati spektroskopske analize kamenaca uklonjenih u prvome promatranom razdoblju pokazuju značajno veći udio pigmentnih kamenaca (63.6%), dok u drugome razdoblju većinu čine kolesterolski kamenci (70.6%) ($p=0.006$). Patohistološka analiza uklonjenih žučnjaka pokazala je da je u prvoj skupini njih 63.6% imalo značajke kroničnoga kolecistitisa, dok je ostatak bio bez osobitosti. U drugoj je skupini pronađeno 79.4% kroničnih i 11.8% akutnih kolecistitisa ($p=0.09$) (Tablica 3).

Tablica 2. Vrsta operacijskoga zahvata i ishodi liječenja.

Varijabla	1998.-2007.	2008.-2017.	<i>p</i>
Vrsta operacijskoga zahvata (<i>n</i>, %)			
laparoskopski	4 (36.4%)	29 (85.3%)	0.0005**
otvoreni	7 (63.6%)	5 (14.7%)	
Postupci (<i>n</i>, %)			
intraoperacijska kolangiografija	2 (18.2%)	3 (8.8%)	0.390**
Komplikacije (<i>n</i>, %)			
ozljeda žučovoda	0 (0%)	1 (2.9%)	0.431**
Duljina hospitalizacije (<i>median</i>, <i>interval</i>)			
hospitalizacija u danima	8 (3-14)	4 (2-14)	0.008*
laparoskopski zahvat	4 (3-7)	3 (2-6)	
otvoreni zahvat	12 (9-14)	10 (6-14)	

* *Mann-Whitney U-test*; ** *hi-kvadrat test*

Tablica 3. Spektroskopijska analiza kamenaca i patohistološki nalaz uklonjenih žučnjaka.

Varijabla	1998.-2007.	2008.-2017.	<i>p</i>
Vrsta kamenca (<i>n</i>, %)			
pigmentni	7 (63.6%)	5 (14.7%)	0.006*
kolesterolski	3 (27.3%)	24 (70.6%)	
miješani	1 (9.1%)	5 (14.7%)	
Patohistološki nalaz (<i>n</i>, %)			
bez osobitosti	4 (36.4%)	3 (8.8%)	0.09*
akutni kolecistitis	0 (0%)	4 (11.8%)	
kronični kolecistitis	7 (63.6%)	27 (79.4%)	

* *hi-kvadrat test*

Kolelitijaza u djece nekada se smatrala rijetkošću, međutim, danas to više nije slučaj. U ovome istraživanju incidencija kolelitijaze promatra se kroz prizmu kolecistektomije, s obzirom na to da se taj zahvat u Klinici za dječju kirurgiju KBC-a Split izvodi isključivo zbog simptomatske kolelitijaze. Porast incidencije kolecistektomije u dječjoj dobi, s 4.4 operacije godišnje u razdoblju 1984.-1990. na čak 16.3 u razdoblju 1991.-1996., uočili su već Waldhausen i sur. u Seattleu.¹³ Primijetili su to i Khoo i sur. u Londonu između 1997. i 2012., s čak 1.92 zahvata više na 100.000 djece, dok su još veći porast, s 4.2 dodatna zahvata na 100.000 djece, primijetili Murphy i sur. u Ontariju.^{10,14} Isti trend zabilježen je u našem istraživanju, gdje je uočen trostruki porast broja kolecistektomirane djece u zadnjih deset godina u usporedbi s prethodnim desetogodišnjim razdobljem (11 u razdoblju 1998.-2007. u odnosu na 34 u razdoblju 2008.-2017.).

Postavlja se pitanje što je uzrok značajnoga porasta incidencije simptomatske kolelitijaze i posljedičnih komplikacija u dječjoj dobi. Waldhausen i sur. navode da bi razlog mogao biti veća dostupnost i češće provođenje ultrazvučnoga pregleda trbuha s posljedičnim učestalijim dijagnosticiranjem kolelitijaze.¹³ Činjenica je da se u današnje doba ultrazvučni pregled trbuha djece značajno češće provodi u sklopu različitih sistematskih pregleda ili kao dio obrade zbog drugih bolesti, a svakako i u djece s ponavljajućim bolovima u trbuhu, te time možemo objasniti češće dijagnosticiranje žučnih kamenaca u pedijatrijskoj populaciji.²² Međutim, u našoj klinici operiraju se samo djeca sa simptomatskom kolelitijazom, što dijelom opovrgava navode Waldhausena i sur. jer asimptomatska djeca, za čije je dijagnosticiranje ultrazvučni pregled najvažniji, budući da nisu operirana, nisu ni ubrojena među kolecistektomiranu djecu, a porast je unatoč tome prisutan. Iz navedenoga je očito da postoje drugi, značajniji razlozi učestalije pojave simptomatske kolelitijaze u posljednjem desetljeću.

Sljedeći potencijalni razlog naveli su Khoo i sur. iako ga nisu ispitivali: oni su posumnjali na porast indeksa tjelesne mase u djece na temelju njegova porasta u općoj populaciji.^{10,23} Tu su sumnju dodatno rasplamsali navodom da u Kansasu samo 48% djece koja boluju od kolelitijaze ima normalan BMI.¹⁰ Ovu su karakteristiku poduprli i Campbell i sur. iz Novoga Zelanda tvrdnjom da je 31% djece s kolelitijazom, ispitane u razdoblju 2004.-2013., pretilo.¹⁷ Taj su trend pronašli i Walker i sur. iz Louisvillaea u razdoblju 2003.-2012., kada su izračunali da je prosječan BMI ispitane djece 25.6 cm/m², što već prelazi gornju granicu normalnih vrijednosti, dok je njih čak 40% svrstano u kategoriju pretilih te je taj udio tijekom promatranoga razdoblja u porastu.¹⁶ Našim je istraživanjem utvrđeno da je prosječni BMI djece operirane 1998.-2007. 19.2 cm/m², dok za djecu operiranu 2008.-2017.

on iznosi 23.0 cm/m², s čak 5 (14.7%) djece koje BMI>30 cm/m² svrstava u pretilu. Značajna je to razlika u prosječnome indeksu tjelesne mase, ali još izrazitija u udjelu djece u skupini pretilih, što je poznati etiološki čimbenik kolelitijaze.

U pokušaju da se prekomjerna tjelesna masa dodatno poveže s povećanjem incidencije kolelitijaze, u istraživanje su uključeni i rezultati spektroskopijske analize sastava kamenaca pronađenih u žučnjacima operirane djece. U prvome razdoblju samo 27.3% kamenaca bilo je kolesterolskoga tipa, koji je povezan s pretilosti, dok ih je u drugome razdoblju bilo čak 70.6%. Malen je broj drugih objavljenih istraživanja o sastavu žučnih kamenaca, osobito u dječjoj populaciji. U istraživanju Kleinera i sur., u kojemu su analizi bili podvrgnuti kamenci 67 odraslih bolesnika i 21 djeteta, pigmentni kamenci bili su daleko zastupljeniji od kolesterolskih (81% naspram 16%), dok je u radu Stringera i sur., gdje su analizirani samo žučni kamenci dječje populacije, taj udio bio nešto manji (55%).^{24,25} Ovakvi su rezultati u skladu s našima, budući da su navedena istraživanja objavljena 2002., odnosno 2003. godine, što odgovara prvome promatranome razdoblju našega istraživanja.

Pigmentni kamenci uglavnom su posljedica hemolize. U ovome istraživanju jedina hemolitička anemija koja se javlja u promatranjoj populaciji jest nasljedna sferocitoza te je učestalost te bolesti kao indikacije za zahvat statistički značajno pala s 63.6% u razdoblju 1998.-2007. na 11.8% u razdoblju 2008.-2017. Učestalost sferocitoze, a time i udio u indikacijama za kolecistektomiju, ipak snažno ovisi o geografskome području pa je tako u Ontariju <2%, u Ankari 11.8%, u Londonu 14.9%, u Louisvillu 15%, na Novome Zelandu 20%, a u Sao Paolu 62.3%, što čini te brojke neprikladnima za usporedbu.^{10,14-17,20} Ipak, usporediv je trend kretanja učestalosti nasljedne sferocitoze, koji je u smislu pada zabilježen već u radovima iz 90-ih godina prošloga stoljeća.^{13,26-28} Walker i sur. analizirali su stanje iz perspektive nehemolitičke kolelitijaze te su ustanovili porast njene učestalosti za 216% između 2003. i 2012.¹⁶ Uz to su usporedili BMI u skupini djece s hemolitičkim anemijama s onim u ostale djece, te pronašli da je statistički značajno veći kod onih koji ne boluju od hemolize.¹⁶ Time su dali naslutiti da je, kao što je i patofiziološki objašnjivo, visoki BMI povezan s kolesterolskim kamencima, što znači da je prosječni BMI kolecistektomirane djece porastao pretežno na račun djece koja nemaju hemolitičku anemiju, a to se uklapa u promjene udjela navedenoga stanja među indikacijama za zahvat. Razlog porasta broja pretile djece koja imaju simptomatsku kolelitijazu vjerojatno leži u činjenici da se djeca novijih generacija zbog suvremenoga načina života sve manje bave fizičkom aktivnosti te jedu nezdravu i brzu hranu, što pridonosi povećanju incidencije prekomjerne tjelesne mase i njenih posljedica.

U prvome razdoblju jedina preostala indikacija za zahvat bile su bilijarne kolike (36.4% operirane djece), koje su u drugome razdoblju, s 50-postotnom učestalosti, zauzele vodeće mjesto među razlozima upućivanja na operacijsko liječenje. Slična razdioba zabilježena je i u ostalim svjetskim istraživanjima: bol je i njima bila najzastupljenija indikacija s učestalošću 48.8-68%.^{13,15} Murphy i sur. najčešćom su indikacijom proglasili kronični kolecistitis, s učestalošću od 69.4%, koji označava ponavljajuće bilijarne kolike te se može smatrati dijagnozom jednakom prethodno navedenima.¹⁴ Jedino Khoo i sur. iz SAD-a kao vodeću indikaciju navode bilijarnu diskineziju, no u našem istraživanju nije zabilježen nijedan slučaj toga stanja, a ne navodi se ni u većini objavljenih europskih istraživanja.¹⁰

Za razliku od prvoga promatranog razdoblja, 2008.-2017. navedeno je još nekoliko indikacija za kolecistektomiju: nakon bilijarnih kolika najčešći je bio akutni pankreatitis, zatim akutni kolecistitis, koji na ljestvici učestalosti dijeli treće mjesto s već spomenutom nasljednom sferocitozom, te kao najrjeđa indikacija, opstruktivska žutica.

Akutni pankreatitis bio je razlog operacije u 20.6% slučajeva, što je nešto češće nego u drugim objavljenim istraživanjima, gdje se incidencija pankreatitisa bilijarne etiologije kretala u rasponu 1.9-12.5%.^{15,16,20} Uzrok takve razlike u učestalosti svakako bi trebalo dodatno istražiti. Pretpostavljamo da je slučajan nalaz s obzirom na manji broj ispitanika u odnosu na druga istraživanja.

Akutni kolecistitis nije zabilježen u većini drugih istraživanja: u onima u kojima je naveden zastupljenost mu varira u rasponu 7.1-10.9%.^{15,20} U našem istraživanju zabilježena je učestalost od 11.8%. Treba naglasiti da se, uz četiri navedena slučaja, kolecistitis još četiri puta javio kao kolecistopankreatitis, no tada je kao glavna indikacija naveden pankreatitis te su ti slučajevi ubrojani u navedenih 7 (20.6%) akutnih pankreatitisa.

Na zadnjemu mjestu među indikacijama nalazi se opstruktivska žutica, koja se u našem istraživanju nalazi u 5.9% djece, dok se njena zastupljenost u ostalim objavljenim istraživanjima kreće u rasponu 2.7-5.4%.^{15,20} Koledokolitijaza, kao uzrok žutice, bila je znatno češća u istraživanju Walkera i sur., gdje je zahvatila 9.7% djece, a Murphy i sur. iz Ontarija jedini su zabilježili njeno kretanje, u vidu porasta s 1.9% na 6.1%.^{14,16}

Medijan dobi djece u našem istraživanju porastao je s 11 godina 1998.-2007. na 15.5 godina 2008.-2017., što je u korelaciji s kretanjem indeksa tjelesne mase te bi valjalo usporediti BMI djece različite dobi da bi se utvrdilo jesu li upravo adolescenti zaslužni za

njegov prosječni porast, no to, zbog maloga broja ispitanika, naročito u prvome promatranom razdoblju, u ovome istraživanju nije bilo moguće. Murphy i sur. iz Ontarija također su uočili porast dobi tijekom vremena, s medijanom za cjelokupno razdoblje od 14.3 godina.¹⁴ U ostalim relevantnim istraživanjima dob djece s kolelitijazom uglavnom je prikazana samo s obzirom na čitavo promatrano razdoblje, bez podataka o njenome kretanju: u radu Khooa i sur. iz Londona 1997.-2012. medijan dobi za dječake bio je 13 godina, a za djevojčice 15 godina, u istraživanju Walkera i sur. iz Louisvillea 2003.-2012. 13.4 godine za oba spola, u radu Campbella i sur. s Novoga Zelanda 2004.-2013. 14 godina te u istraživanju Kima i sur. iz Yangsana 2003.-2014. 13.1 godina.^{10,16,17,21} Treba izdvojiti tursko istraživanje Tune i sur., gdje prosječna dob značajno odstupa od navedenih te iznosi 8.9 godina.²⁰ Ipak, pitanje je radi li se o stvarnoj razlici ili o metodi izračuna: istraživači iz Ankare odlučili su se za aritmetičku sredinu te ovakva razlika može proizići iz postojanja ekstremno niskih vrijednosti, koje povećanjem rasapa značajno mijenjaju vrijednost aritmetičke sredine u odnosu na medijan dobi, koji nije prikazan.

Među operiranom djecom redovito prevladavaju djevojčice: njihov se udio kreće između 52.8% i 74.2%, s najvećih 79.6% u istraživanju Murphyja i sur. iz Ontarija, gdje je, doduše, uočen pad njihova udjela tijekom vremena.^{10,14,16,17,20,21,29} I u našem istraživanju odnos je sličan: u prvome razdoblju ženskome spolu pripada čak 81.8% kolecistektomirane djece, dok je u drugome razdoblju taj udio nešto manji (70.6%) te više odgovara ostalim objavljenim istraživanjima, što je i u skladu s vremenom u kojemu je većina tih istraživanja provedena.

Laparoskopska kolecistektomija metoda je izbora za liječenje kolelitijaze.^{30,31} U KBC-u Split koristila se u tek 36.4% zahvata u razdoblju 1998.-2007., dok je 2008.-2017. 85.3% djece kolecistektomirano laparoskopskim načinom, uz napomenu da je 91.2% zahvata započeto laparoskopski. Unatoč statistički značajnome porastu, ovaj podatak ipak nema veliko značenje ako se promotri u korelaciji s indikacijama za zahvat: u prvome je razdoblju svako dijete operirano zbog nasljedne sferocitoze bilo u istome zahvatu podvrgnuto i splenektomiji, koja se obavljala otvorenom metodom. Dakle, sva ostala djeca iz toga razdoblja, čija su indikacija za zahvat bile bilijarne kolike, operirana su, prema preporukama, laparoskopski. Stoga, jedini podatak koji po pitanju vrste zahvata vrijedi uspoređivati sa svjetskim statistikama jest udio laparoskopskih kolecistektomija u drugome promatranom razdoblju, kao pokazatelj trenutnoga stanja, a on se u ostalim objavljenim istraživanjima kreće između 88.2% i 95.2%.^{10,14-16}

Laparoskopski je zahvat konvertiran u otvoreni u dva (5.9%) slučaja, jednom zbog slaboga razaznjavanja struktura zbog upale i jednom zbog nemogućnosti hemostaze. Jedina komplikacija u drugome promatranom razdoblju, a i sveukupno, bila je ozljeda zajedničkoga jetrenog voda, s incidencijom od 2.9%. U istraživanju Tannurija i sur. iz Sao Paula konverzija je učinjena 4 (1.9%) puta, dvaput zbog upale i dvaput zbog portalne hipertenzije, a u radu Campbella i sur. s Novoga Zelanda na otvoreni se zahvat prešlo u 4% slučajeva.^{15,17} Komplikacije se u drugim objavljenim istraživanjima javljaju u 4.5% do 8.8% zahvata, s učestalosti ozljeda žučnoga voda u rasponu 0,36-0.7%.^{17,32,33}

Medijan trajanja poslijeoperacijskoga boravka u našem je istraživanju bio 8 dana (raspon 3-14 dana) u prvome razdoblju (4 dana nakon laparoskopskoga zahvata i 12 dana nakon otvorenoga), a 4 dana (raspon 2-14 dana) u drugome razdoblju (3 dana nakon laparoskopskoga i 10 dana nakon otvorenoga zahvata). U istraživanju Campbella i sur. hospitalizacija je prosječno trajala 5 dana, što odgovara našem ishodu 2008.-2017., dok je u Tannurija i sur. bolnički boravak prosječno trajao 1.1 dan za laparoskopske i 3.2 dana za otvorene zahvate, te u Murphyja i sur. samo 1 dan.^{14,15,17} Treba naglasiti da je u drugome promatranome razdoblju našega istraživanja medijan trajanja hospitalizacije veći nego u navedenim istraživanjima isključivo zbog duljega bolničkog boravka u ranijim godinama toga razdoblja, dok u zadnje tri godine (2015.-2017.) hospitalizacija nakon laparoskopskoga zahvata traje isključivo po 2 dana, što odgovara trenutnim standardima.³⁴

Broj kolecistektomija u djece trostruko je porastao u zadnjih dvadeset godina: s 11 u razdoblju 1998.-2007. na 34 u razdoblju 2008.-2017. Prosječni BMI operirane djece značajno je veći u zadnjih deset godina (23.0 cm/m^2) u odnosu na prethodno desetogodišnje razdoblje (19.2 cm/m^2) te se može ustanoviti povezanost između sve češće pretilosti u dječjoj populaciji i porasta učestalosti simptomatske kolelitijaze u djece. Medijan dobi kolecistektomirane djece porastao je s 11 godina 1998.-2007. na 15.5 godina 2008.-2017., dok se raspodjela prema spolu nije značajnije mijenjala te su djevojčice prevladavale u oba promatrana razdoblja (81.8% u prvome i 70.6% u drugome).

U skladu s navedenim, smanjio se udio nasljedne sferocitoze među indikacijama za kolecistektomiju (sa 63.6% na 11.8%) u korist dijagnoza koje su etiološki povezane s kolesterolskim kamencima, čija je zastupljenost, prema spektroskopijskim analizama, također značajno porasla (s 27.3% na 70.6%).

Značajno se povećala učestalost laparoskopske kolecistektomije (sa samo 36.4% na 85.3%) te se, zbog manje invazivnosti takve vrste zahvata, skratilo prosječno trajanje poslijeoperacijskoga boravka u bolnici s 8 na 4 dana.

Od svega navedenoga najvažnije je da se, ako je pronađena korelacija uistinu i uzročna, tj. ako učestalost kolecistektomija u dječjoj populaciji raste kao posljedica povećanja broja pretilih djece, radi o čimbeniku koji bi se promjenom životnoga stila barem donekle mogao prevenirati te bi, budući da je ovo istraživanje provedeno na malome ukupnom broju ispitanika ($n = 45$), svakako trebalo dodatno ispitati navedene parametre na većem uzorku, kao i provesti istraživanje slučajeva i kontrola ili kohortno istraživanje, kojim bi se mogla istražiti uzročna povezanost varijabli.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Townsend CM, Evers BM, Beauchamp RD, Mattox KL. Sabiston Textbook of Surgery. 20. izdanje. Philadelphia: Elsevier; 2017. str. 1508-34.
2. Sadler TW. Langmanova medicinska embriologija. 10. izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2008. str. 215-6.
3. Šoša T, Sutlić Ž, Stanec Z, Tonković I. Kirurgija. 1. izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak; 2007. str. 551-63.
4. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. 2. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. str. 338-40.
5. Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM. Gray's Anatomy for Students. 2. izdanje. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. str. 316-23.
6. Junqueira LC, Carneiro J. Osnove histologije. Prema 10. američkom izdanju. Zagreb: Školska knjiga; 2005. str. 344-6.
7. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija - udžbenik. 12. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. str. 783-6.
8. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. Patofiziologija. 7. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 1065-72.
9. Cameron JL, Cameron AM. Current Surgical Therapy. 11. izdanje. Philadelphia: Elsevier; 2014. str. 423-39.
10. Khoo AK, Cartwright R, Berry S, Davenport M. Cholecystectomy in English Children: Evidence of an Epidemic (1997-2012). J Pediatr Surg. 2014;49:284-8.
11. Rothstein DH, Harmon CM. Gallbladder disease in children. Semin Pediatr Surg. 2016;25:225-31.
12. Holcomb GW, Murphy PJ, Ostlie DJ. Ashcraft's Pediatric Surgery. 6. izdanje. Philadelphia: Elsevier; 2014. str. 609-13.
13. Waldhausen JHT, Benjamin DR. Cholecystectomy Is Becoming an Increasingly Common Operation in Children. Am J Surg. 1999; 177: 364-7.

14. Murphy PB, Vogt KN, Winick-Ng J, McClure JA, Welk B, Jones SA. The increasing incidence of gallbladder disease in children: A 20 year perspective. *J Pediatr Surg.* 2016;51:748-52.
15. Tannuri AC, Leal AJ, Velhote MC, Gonçalves ME, Tannuri U. Management of gallstone disease in children: a new protocol based on the experience of a single center. *J Pediatr Surg.* 2012;47:2033-8.
16. Walker SK, Maki AC, Cannon RM, Foley DS, Wilson KM, Galganski LA, et al. Etiology and incidence of pediatric gallbladder disease. *Surgery.* 2013;154:927-31.
17. Campbell S, Richardson B, Mishra P, Wong M, Samarkkody U, Beasley S, et al. Childhood cholecystectomy in New Zealand: A multicenter national 10 year perspective. *J Pediatr Surg.* 2016;51:264-7.
18. Williams NS, Bulstrode CJK, O'Connell PR. Bailey and Love's Short Practice of Surgery. 26. izdanje. Boca Raton: CRC Press; 2013. str. 1097-108.
19. Spitz L, Coran AG. Operative Pediatric Surgery. 7. izdanje. Boca Raton: CRC Press; 2013. str. 669-75.
20. Tuna Kirsaciloglu C, Çuhacı Çakır B, Bayram G, Akbıyık F, Işık P, Tunç B. Risk factors, complications and outcome of cholelithiasis in children: A retrospective, single-center review. *J Paediatr Child Health.* 2016;52:944-9.
21. Kim HY, Kim SH, Cho YH. Pediatric Cholecystectomy: Clinical Significance of Cases Unrelated to Hematologic Disorders. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2015;18:115-20.
22. Bogue CO, Murphy AJ, Gerstle JT. Risk factors, complications, and outcomes of gallstones in children: a single-center review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50:303-8.
23. Mehta S, Lopez M, Chumpitazi B. Clinical characteristics and risk factors for symptomatic pediatric gallbladder disease. *Pediatrics.* 2012;129:82-8.
24. Kleiner O, Ramesh J, Huleihel M, Cohen B, Kantarovich K, Levi C, et al. A comparative study of gallstones from children and adults using FTIR spectroscopy and fluorescence microscopy. *BMC Gastroenterol.* 2002;2:3.

25. Stringer MD, Taylor DR, Soloway RD. Gallstone composition: are children different? *J Pediatr*. 2003;142:435-40.
26. Rescorla FJ, Grosfeld JL. Cholecystitis and cholelithiasis in children. *Semin Pediatr Surg*. 1992;1:98-106.
27. Bailey PV, Connors RH, Tracy TJ Jr, Sotelo-Avila C, Lewis JE, Weber TR. Changing spectrum of cholelithiasis and cholecystitis in infants and children. *Am J Surg*. 1989;158:585-8.
28. Holcomb GW Jr, Holcomb GW III. Cholelithiasis in infants, children, and adolescents. *Pediatr Rev*. 1990;11:268-74.
29. Koebnick C, Smith N, Black MH, Porter AH, Richie BA, Hudson S, et al. Pediatric obesity and gallstone disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55:328-33.
30. Urbach DR, Stukel TA. Rate of elective cholecystectomy and the incidence of severe gallstone disease. *CMAJ*. 2005;172:1015-9.
31. Debray D, Franchi-Abella S, Irtan S, Girard M. Cholelithiasis in infants, children and adolescents. *Presse Med*. 2012;41:466-73.
32. Kelley-Quon LI, Dokey A, Jen HC, Shew SB. Complications of pediatric cholecystectomy: impact from hospital experience and use of cholangiography. *J Am Coll Surg*. 2014;218:73-81.
33. Starý D, Macháček R, Doušek R, Hnilička B, Tůma J, Plánka L. Laparoscopic cholecystectomy in children and adolescents. *Rozhl Chir*. 2014;93:11-5.
34. Cairo SB, Ventro G, Meyers HA, Rothstein DH. Influence of discharge timing and diagnosis on outcomes of pediatric laparoscopic cholecystectomy. *Surgery*. 2017;162:1304-13.

Cilj istraživanja: Cilj ovoga istraživanja bio je ispitati kretanje učestalosti kolecistektomije u posljednjih dvadeset godina, a time posredno i dinamiku pojavljivanja kolelitijaze u dječjoj populaciji, te odrediti epidemiološke, demografske i kliničke karakteristike djece operirane zbog kolelitijaze.

Ispitanici i metode: U istraživanje je uključeno 45 djece kojima je učinjena kolecistektomija zbog kolelitijaze u Klinici za dječju kirurgiju Kliničkoga bolničkog centra Split u razdoblju od 1. siječnja 1998. do 31. prosinca 2017. Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine (djeca operirana u razdoblju 1998.-2007. i djeca operirana u razdoblju 2008.-2017.) te su one uspoređene s obzirom na demografske i antropometrijske podatke, klinički nalaz, glavnu indikaciju za operacijsko liječenje, vrstu zahvata i ishod liječenja.

Rezultati: Broj kolecistektomija u djece porastao je s 11 u razdoblju 1998.-2007. na 34 u razdoblju 2008.-2017. ($p=0.002$). Medijan dobi operirane djece porastao je s 11 na 15.5 godina ($p=0.001$), a prosječni BMI s 19.2 cm/m^2 na 23.0 cm/m^2 ($p=0.012$). Udio nasljedne sferocitoze među indikacijama za kolecistektomiju smanjio se sa 63.6% na 11.8% ($p=0.0005$) u korist dijagnoza koje su etiološki povezane s kolesterolskim kamencima, čija je zastupljenost, prema spektroskopijskim analizama, porasla s 27.3% na 70.6% ($p=0.006$). Učestalost laparoskopske kolecistektomije povećala se s 36.4% na 85.3% ($p=0.0005$), a kao posljedica toga trajanje hospitalizacije skratilo se s 8 na 4 dana ($p=0.008$).

Zaključci: Broj kolecistektomija u djece trostruko je porastao u posljednjih dvadeset godina, a prosječni BMI operirane djece značajno je veći u posljednjih deset godina u odnosu na prethodno desetogodišnje razdoblje te se može ustanoviti povezanost između sve češće pretilosti u dječjoj populaciji i porasta učestalosti simptomatske kolelitijaze u djece.

Diploma thesis title: Cholelithiasis in children: is cholecystectomy becoming a more frequent surgical procedure in childhood?

Objectives and background: The aim of this study was to examine the changes in frequency of cholecystectomies performed in the last twenty years, and to use these data to indirectly determine the trends in the incidence of cholelithiasis in children. Another aim was to establish the epidemiological, demographic and clinical characteristics of children who underwent cholecystectomy.

Patients and methods: The case records of 45 children who underwent cholecystectomy due to cholelithiasis at the Department of Pediatric Surgery of University Hospital of Split from January 1998 until December 2017 were retrospectively reviewed. The patients were divided into two groups (children who were operated on between 1998 and 2007 and children operated on between 2008 and 2017) and compared by demographic and anthropometric data, clinical findings, indications for surgery, procedure type and treatment outcomes.

Results: The number of cholecystectomies performed on children has increased from 11 in the period 1998-2007 to 34 in the period 2008-2017 ($p=0.002$). The median age of operated children has risen from 11 to 15.5 years ($p=0.001$) and the average BMI has increased from 19.2 cm/m^2 to 23.0 cm/m^2 ($p=0.012$). The share of hereditary spherocytosis within the indications for cholecystectomy has decreased from 63.6% to 11.8% ($p=0.0005$) in favour of the diagnoses that are etiologically related to cholesterol stones, whose proportion has increased from 27.3% to 70.6%, according to spectroscopic analyses ($p=0.006$). The frequency of laparoscopic cholecystectomy has increased from 36.4% to 85.3% ($p=0.0005$) and, consequently, the average duration of postoperative hospital stay has shortened from 8 to 4 days ($p=0.008$).

Conclusions: The number of cholecystectomies in children has increased threefold in the last twenty years and the average BMI of operated children is significantly higher in the last ten years compared to the BMI in the ten years before that, which means that there is a correlation between the rising obesity rates in pediatric population and the increase in frequency of symptomatic cholelithiasis in children.

OSOBNİ PODATCI

Ime i prezime: Maja Aralica

Datum rođenja: 28. srpnja 1994.

Mjesto rođenja: Split, Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Vukovarska 9, Split, Hrvatska

Mobitel: 091 173 64 34

e-mail: email.maja.aralica@gmail.com

OBRAZOVANJE

2000.-2008. Osnovna škola “Manuš”, Split

2002.-2007. Glazbena škola “Josip Hatze”, Split

2008.-2012. III. gimnazija, Split

2012.-2018. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studijski program Medicina

ZNANJA I VJEŠTINE

- aktivno korištenje engleskoga jezika
- pasivno korištenje francuskoga, poljskoga, talijanskoga, njemačkoga i kineskoga jezika
- poznavanje latinskoga jezika
- vozačka dozvola kategorije B
- novinarsko i literarno pisanje
- osnove programiranja u jezicima C i C++

AKTIVNOSTI

2013.	mentorica na “Ljetnoj tvornici znanosti”
2013.-2014.	demonstratorica na Katedri za medicinsku biologiju
2013.-2014.	demonstratorica na Katedri za anatomiju
2014.-2015.	demonstratorica na Katedri za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju
2017.	praksa u Sveučilišnoj bolnici “Antoni Jurasz”, Poljska
2017.-2018.	demonstratorica na Katedri za kliničke vještine
2017.-2018.	demonstratorica na Katedri za medicinsku propedeutiku
2012.-2018.	članica udruge CroMSIC
2009.-danas	članica Mense